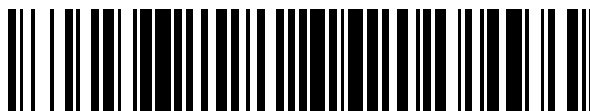


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 902**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/30** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2015 PCT/EP2015/052675**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2015 E 15705936 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3105210**

54 Título: **Bencimidazol-2-aminas como inhibidores de MIDH1**

30 Prioridad:

**11.02.2014 EP 14154680**

**22.08.2014 EP 14182001**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:

**DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM,  
STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
(100.0%)**

**Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**REHWINKEL, HARTMUT;  
SIEBENEICHER, HOLGER;  
ANLAUF, SONJA;  
NGUYEN, DUY;  
PANKNIN, OLAF;  
RING, SVEN;  
SCHWEDE, WOLFGANG;  
BAUSER, MARCUS;  
ZIMMERMANN, KATJA;  
KAULFUSS, STEFAN;  
NEUHAUS, ROLAND;  
PUSCH, STEFAN y  
VON DEIMLING, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 732 902 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

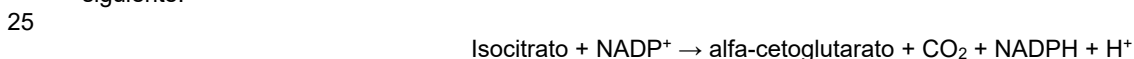
Bencimidazol-2-aminas como inhibidores de MIDH1

5 La presente invención se refiere a compuestos bencimidazol-2-amina de fórmula general (I) tal como se describen y definen en la presente memoria, a métodos de preparación de dichos compuestos, a compuestos intermedarios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en particular de neoplasmas, como único agente o en combinación con otros  
10 ingredientes activos.

**Antecedentes de la invención**

15 La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H), a métodos de preparación de dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a la utilización de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedarios útiles en la preparación de dichos compuestos.

20 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) son enzimas clave en el metabolismo celular, convirtiendo el isocitrato en alfa-cetoglutarato, y pertenecen a 2 subgrupos, definidos por la utilización de un receptor de electrones diferente. Dos de ellos, las isocitrato deshidrogenasas 1 y 2 utilizando NADP(+) como receptor de electrones. IDH1 se localiza en el citoplasma y los peroxisomas, e IDH2, en las mitocondrias como parte integral del ciclo de los ATC, p.ej. en la reacción siguiente:



Ambos enzimas actúan como homodímeros.

30 En una diversidad de entidades tumorales, incluyendo el glioma, la leucemia mieloide aguda (LMA), el condrosarcoma, el colangiocarcinoma, el melanoma, el cáncer de próstata, el linfoma de células T angioinmunoblástico y otros, IDH1 o IDH2 se encuentran mutados en una posición aminoácida diferente (Balss, J. Acta Neuropathol. 116(6):597-602, dic. de 2008; Mardis E.R., N. Engl. J. Med. 361(11):1058-66, 10 de sept. de 2009; Amary M.F., J. Pathol. 224(3):334-43, jul. de 2011; Borger D.R., Oncologist 17(1):72-9, 2012; Shibata T., Am. J. Pathol. 178(3):1395-402, marz. de 2011; Ghiam A.F., Oncogene 31(33):3826, 16 de agosto de 2012; Cairns R.A., Blood 26(8):1901-3, 26 de feb. de 2012. Esta mutación siempre es heterocigótica y mutamente excluyente. La mayoría de estas mutaciones puntuales se ha encontrado en posiciones clave en el dominio catalítico del enzima (responsable de la coordinación del 2-oxoglutarato), p.ej., IDH1R100, IDH1R132, IDH1G97 e IDH2R140, IDH2R172 (Dang L., Nature 462(7274):739-44, 10 de dic. de 2009). En el glioma, más del 70% de todos los glioblastomas no primarios presentan mutación de IDH1 y en 92,7% de los tumores con IDH1 mutado, la arginina era sustituida por una histidina (IDH1R132H) (Hartmann C., Acta Neuropathol. 118(4):469-74, oct. de 2009).

45 La sustitución del aminoácido de tipo salvaje en dichos residuos catalíticos conduce a una actividad neomórfica del enzima, convirtiendo el alfa-cetoglutarato en R-2-hidroiglutarato (2-HG). El 2-HG es un residuo metabólico, aunque también un oncometabolito y se cree que contribuye a la tumorigénesis (Dang L., Nature 462(7274):739-44, 10 de dic. de 2009). 2-HG se produce sólo a niveles muy bajos en las células normales, pero las células que alojan mutaciones de IDH producen niveles muy altos de 2-HG. También se han encontrado cantidades elevadas de 2-HG en tumores con mutación de IDH. Las mutaciones de IDH también se han descrito en pacientes con otros trastornos con niveles elevados de 2-HG, p.ej., en un trastorno metabólico raro caracterizado por niveles suprafisiológicos de 2-HG (aciduria de 2-HG) (Kranendijk M., Science, 330(6002):336; 15 de oct. de 2010).

Por lo tanto, la inhibición de las mutaciones de IDH y su actividad neomórfica es una opción potencial de tratamiento terapéutico para tumores y otros trastornos relacionados con la mutación de IDH.

55 El documento nº WO02/092575A1 se refiere a compuestos bencimidazol como inhibidores de sucesos asociados a la fusión membranal, tales como la transfusión.

Los documentos nº WO03/007945A1 y nº WO02/04425A2 se refieren, entre otros, a compuestos bencimidazol como inhibidores de las ARN polimerasas dependientes de ARN.

60 El documento nº WO2009/059214A1 se refiere a derivados de bencimidazol de unión a Aβ.

El documento nº WO2008/153701A1 se refiere a compuestos bencimidazol como inhibidores de la actividad de la KSP quinesina.

El documento nº WO2005/121132A1 se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados que presentan un efecto anti-VHC.

5 El documento nº EP0385850A2 da a conocer derivados bencimidazol y azabencimidazol para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y úlceras duodenales.

El documento nº WO00/32578 A1 da a conocer compuestos bencimidazol como antagonistas de receptores de vitronectina.

10 El documento nº WO2004/085425A1 da a conocer, entre otros, compuestos bencimidazol que presentan actividad inhibidora de VEGFR/KDR.

15 El documento nº EP1810677A1 da a conocer compuestos bencimidazol como reguladores de la función del receptor GPR40.

El documento nº EP1069124A1 da a conocer compuestos 2-bencimidazolilamina como agonistas del receptor ORL1.

20 El documento nº WO2010/034796A1 da a conocer compuestos bencimidazol como inhibidores de enzimas pertenecientes a las proteínas asociadas a membrana en la familia del metabolismo de eicosanoides y del glutatión.

El documento nº WO2009/116074A2 da a conocer bencimidazoles como moduladores canabinoides. El documento nº WO03/074515A1 da a conocer derivados bencimidazoles como inhibidores de TIE-2 y/o VEGFR-2.

25 El documento nº WO2005/044793A2 da a conocer, entre otros, compuestos bencimidazol como antagonistas del receptor CRF.

El documento nº WO2006/099379A2 da a conocer derivados benzazol como inhibidores de beta-secretasa. El documento nº WO2010/100249A1 da a conocer, entre otros, compuestos bencimidazol como inhibidores de la prostaglandina E2 sintasa 1 microsómica.

30 El documento nº WO2010/151441A1 da a conocer derivados de benzamida que influyen sobre la viabilidad de las células SKOV3 y A2780.

35 El documento nº CN103435554 da a conocer compuestos 2-fenilaminobencimidazol con actividad inhibidora de las células HeLa, HCT116 y HL60.

D. Rohle et al., Science 340(6132):626-630, 3 de mayo de 2013, dan a conocer el inhibidor de molécula pequeña mIDH1 R132H denominado AGI-5198.

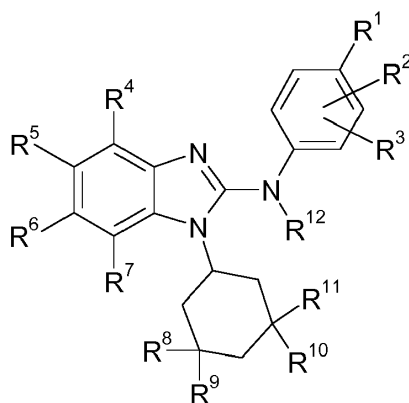
40 Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos bencimidazol sustituidos específicos de fórmula general (I) de la presente invención tal como se define en la presente memoria, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, tal como se indican y se definen en la presente memoria, y que se definen a continuación en la presente memoria como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

Ahora se ha encontrado, y ello constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención presentan propiedades inesperadas y ventajosas.

50 En particular, se ha encontrado que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente la isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H) y, por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontroladas, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas o respuestas o enfermedades inflamatorias celulares inapropiadas que se ven acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontroladas, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p.ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, incluyendo linfomas de células T angioinmunoblásticas, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, incluyendo colangiocarcinoma, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y prostáticos, tumores de la piel y sarcomas, incluyendo condrosarcomas y/o metástasis de los mismos.

### Descripción de la invención

65 Según un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

- 5 **R<sup>1</sup>** representa un átomo o grupo de halógeno seleccionado de:  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
10 S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -  
N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, aril-O-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heteroaril-O- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-,  
en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que  
independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,
- 15 **R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>** se seleccionan, independientemente unos de otros, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,  
(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -  
N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>,
- 20 **R<sup>4</sup>** representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -  
C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, arilo-O-, heteroarilo-O-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>;  
25 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que  
independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>5</sup>** representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
30 ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-  
S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-,  
arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -  
35 N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,  
en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que  
independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>6</sup>** representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
40 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-,  
(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>,
- R<sup>7</sup>** representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- 45 **R<sup>8</sup>** representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>** se seleccionan, independientemente unos de otros, de: hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- 50 **R<sup>12</sup>** representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>13</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,

5 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, arilo, heteroarilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se  
10 se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>;

o

15 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,

20 R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos; en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, los cuales, independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;

R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

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

Los términos mencionados en el presente texto preferentemente presentan los significados siguientes: la expresión "átomo de halógeno", "halo" o "Hal-" debe entenderse como referida a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida preferentemente a un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que presenta 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p.ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilobutilo, 3,3-dimetilobutilo, 2,2-dimetilobutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo presenta 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), p.ej., un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), p.ej., un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

45 La expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida preferentemente a un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido *supra* y en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de halógeno, idénticamente o diferentemente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

50 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida preferentemente a un grupo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido *supra*, p.ej., un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, isopentoxi o n-hexoxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo presenta 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), p.ej., un grupo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), p.ej., un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

60 La expresión "(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" debe entenderse como referido preferentemente a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente saturado lineal o ramificado, tal como se ha definido *supra*, en el que se sustituyen uno o más de los átomos de hidrógeno, idénticamente o diferentemente, con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como se ha definido *supra*, p.ej., un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propioxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentioxialquilo, iso-pentioxialquilo, hexioxialquilo, o un isómero de los mismos.

65 La expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida preferentemente a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monovalente saturado lineal o ramificado, tal como se ha definido *supra*, en el que se ha sustituido uno o más átomos de hidrógeno,

idénticamente o diferentemente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

5 La expresión "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida preferentemente a un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces, y que presenta 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"), entendiéndose que en el caso en que dicho grupo alqueno contiene más de un doble enlace, dichos dobles enlaces pueden estar aislados o conjugados entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

30 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referido a un anillo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, p.ej., un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

35 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referida a un grupo hidrocarburo monocíclico monovalente saturado de fórmula -O-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido *supra*, p.ej., un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 La expresión "heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos" debe entenderse como referida a un hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono y uno o dos grupos que contienen heteroátomo, seleccionados de: O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> y NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y en el que un átomo de carbono se sustituye opcionalmente por C(=O); siendo posible unir dicho grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula mediante cualquiera de los átomos de carbono o, en caso de hallarse presente, un átomo de nitrógeno.

45 Particularmente, sin limitación a ellos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 elementos, tal como azetidino u oxetanilo, o un anillo de 5 elementos, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo, o un anillo de 6 elementos, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

50 El término "arilo" debe entenderse como preferentemente referido a un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático o parcialmente aromático monovalente con 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>"), particularmente con 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>6</sub>"), p.ej., un grupo fenilo o un grupo bifenilo, o con 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>9</sub>"), p.ej., un grupo indanilo o indenilo, o con 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C<sub>10</sub>"), p.ej., un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo fenilo.

55 El término "heteroarilo" se entiende como preferentemente referido a un sistema de anillos aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos anulares (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 elementos"), en particular con 5, 6, 9 o 10 átomos, y que contiene por lo menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo, oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede encontrarse benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirroliilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, azocinilo, indolizínilo, purinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo y oxepinilo.

65 En general, a menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo incluye todas las posibles formas isoméricas del

mismo, p.ej., los isómeros posicionales del mismo. De esta manera, para algunos ejemplos no restrictivos e ilustrativos, el término piridinilo incluye piridín-2-ilo, piridín-3-ilo y piridín-4-ilo, o el término tienilo incluye tién-2-ilo y tién-3-ilo.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza en todo el presente texto, p.ej. en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse como referido a un grupo alquilo con un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, p.ej., C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", todavía más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

De manera similar, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza en todo el presente texto, p.ej., en el contexto de las definiciones de "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como referido a un grupo alquenilo o un grupo alquinilo con un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, p.ej., C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; particularmente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza en todo el presente texto, p.ej. en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse como referido a un grupo cicloalquilo con un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, p.ej., C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; particularmente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

El término "sustituido" se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen por una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no resulte excedida y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente en el caso de que dichas combinaciones resulten en compuestos estables.

La expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a la sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificados.

El sustituyente de sistema de anillos se refiere a un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "uno o más", p.ej., en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las formas generales de la presente invención, se entiende como referido a "uno, dos, tres, cuatro o cinco; particularmente uno, dos, tres o cuatro; más particularmente uno, dos o tres; todavía más particularmente uno o dos".

La invención incluye además todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que por lo menos un átomo se sustituye por un átomo que presenta el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente o predominantemente observada en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I e <sup>131</sup>I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, resultan útiles en estudios de distribución en los tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, resultan particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo incrementada o necesidades de dosis menores, y por lo tanto puede resultar preferente bajo algunas circunstancias. Pueden prepararse generalmente variaciones isotópicas de un compuesto de la invención mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia, tal como mediante métodos ilustrativos o mediante las preparaciones indicadas en los ejemplos posteriormente en la presente memoria, utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

En donde se utiliza en la presente memoria la forma plural del término compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se refiere también a un compuesto individual, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

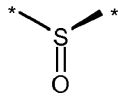
La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto o estructura que es suficientemente robusta para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétrico presentes en la configuración (R) o (S), que resultan en mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, la asimetría también puede

encontrarse presente debido a la rotación restringida en torno a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente átomos de azufre que son asimétricos, tal como un sulfóxido asimétrico, de estructura:

5



por ejemplo,

en la que \* indica átomos a los que puede unirse el resto de la molécula.

10

Sustituyentes en un anillo también puede encontrarse presentes en forma cis o trans. Se pretende que la totalidad de dichas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) se encuentre incluida dentro del alcance de la presente invención.

15

Los compuestos preferentes son los que producen la actividad biológica deseable. Los estereoisómeros puros o parcialmente purificados separados o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención también se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de dichos materiales puede llevarse a cabo mediante técnicas estándares conocidas.

20

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos apropiados, los ácidos tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos seguidamente se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente de separación de isómeros ópticos implica la utilización de cromatografía quiral (p.ej., columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, opcionalmente seleccionado para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas se fabrican en Daicel, p.ej., Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras; todas seleccionables rutinariamente. También resultan útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención de manera similar pueden obtenerse mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

25

30

35

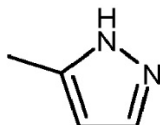
Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros unos de otros se hace referencia a la sección E de las reglas IUPAC (Pure Appl. Chem. 45:11-30, 1976).

40

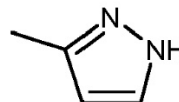
La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, p.ej., isómeros R o S, o isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un único estereoisómero, p.ej., un enantiómero individual o un diastereoisómero individual, de un compuesto de la presente invención se consigue mediante cualquier método adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

45

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una fracción pirazol como grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como tautómero 1H o tautómero 2H, o incluso como una mezcla en cualquiera cantidad de los dos tautómeros, es decir:



tautómero 1H



tautómero 2H

50

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

55

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen en que por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se encuentra oxidado. La presente invención incluye la totalidad de dichos N-óxidos posibles.

La presente invención se refiere además a formas útiles de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables y coprecipitados.



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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, p.ej., como base libre, o como ácido libre, o como zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, o una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, utilizada habitualmente en farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, ver S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977.

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

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

El experto en la materia reconocerá además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de entre varios métodos conocidos. Alternativamente, se preparan sales de metal alcalino y alcalino-térreo de compuestos ácidos de la invención mediante la reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una diversidad de métodos conocidos.

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

En el presente texto, en particular en la Sección experimental, para la síntesis de intermediarios y de ejemplos de la presente invención, en el caso de que se mencione un compuesto como forma sal con la base o ácido correspondiente, se desconoce en la mayoría de casos la composición estequiométrica exacta de dicha forma salina, según se obtenga mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivos.

A menos que se indique lo contrario, los sufijos de nombres químicos o fórmulas estructurales, tales como "hidrocloruro", "trifluoroacetato", sal sódica", o "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>", por ejemplo, deben entenderse no como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma salina.

Lo anterior se aplica análogamente a casos en los que se han obtenido intermediarios de síntesis o compuestos de ejemplo o sales de los mismos, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "éster hidrolizable in vivo" se entiende que se refiere a un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxil, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi se incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo sustituido opcionalmente, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

metilo, p.ej., metoximetilo, ésteres de alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-metilo, p.ej., pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, p.ej., 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolén-2-onilmetilo, p.ej., 5-metil-1,3-dioxolén-2-onilmetilo, y ésteres de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carboniloxietilo, p.ej., 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de la presente invención.

5 Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos, tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis in vivo del éster, se descomponen, proporcionando el grupo hidroxilo parental. Entre los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo se incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizables in vivo para hidroxilo incluye alcanoil, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo  
10 sustituido y fenilacetilo, alcocicarbonilo (proporcionando ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoacetil)-N-alquilcarbamoilo (proporcionando carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente cubre la totalidad de dichos ésteres.

Además, la presente invención incluye la totalidad de formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfo individual o como mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o grupo seleccionado de:

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, aril-O-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heteroaril-O- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-,  
25 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

30 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y arilo-O-,  
35 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

40 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, aril-O-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heteroaril-O- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

50 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup> y arilo-O-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

55 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, fenil-O-, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, piridinil-O- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

60 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, fenil-O-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, fenil-O-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.

20 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

25 alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, Ci-haloalquilo, Ci-haloalcoxi, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, fenil-O-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

30 alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, Ci-haloalquilo, Ci-haloalcoxi, ciano, (alquilo C<sub>1</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>)-S-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, fenil-O-.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

35 etilo-, etoxi-, fenoxi-, -CN, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, isopropilo-, isopropoxi-, -O-CHF<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

40 etilo-, etoxi-, -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, isopropilo, isopropoxi.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

45 -CF<sub>3</sub>, isopropoxi-, -O-CF<sub>3</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de:

50 etilo-, etoxi-, isopropilo-, isopropoxi-.

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente unos de otros, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano y nitro.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

65 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general, *supra*, en la que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

5 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, arilo-O-, heteroarilo-O-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>; en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.

20 En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.

25 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

30 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

35 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo seleccionado de: metilo, metoxi.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

40 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un átomo de bromo.

45 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de flúor.

50 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de flúor y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un grupo de metilo.

55 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un grupo metoxi.

60 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

65 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -

$C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ ;

en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano,  $-C(=O)OR^{13}$  y  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ ,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, fenilo-S-, fenilo-S(=O)-, fenilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, fenil-O-, heteroaril-O-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ , en los que los grupos fenilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano,  $-C(=O)OR^{13}$  y  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: ciano, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ , en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano,  $-C(=O)OR^{13}$  y  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: ciano, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: ciano, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo ciano.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de: (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$ ,  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de:  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$  y  $-C(=O)N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de:

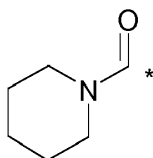
$-N(R^{14})R^{15}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ ,  $-N(R^{14})C(=O)R^{17}$  y  $-N(R^{14})S(=O)_2R^{16}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^5$  representa un grupo seleccionado de:

5  $(C_1-C_3\text{-alkyl})-S(=O)_2-$ ,  $-S(=O)_2OR^{13}$  y  $-S(=O)_2N(R^{14})R^{15}$ .

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^5$  representa un grupo seleccionado de:

10  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2CH_3$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)O-(C_2H_5)$ ,  
 $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_3$ ,  
 $-C(=O)-NH-(C_2H_5)$ ,  $-C(=O)-N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)OH$ ,  
 $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-C(=O)-NH-C(H)(CH_3)-C(=O)OH$ ,  
 $-C(=O)-N(CH_3)-C(H)(CH_3)-C(=O)O-CH_3$ ,  $-C(=O)-N(CH_3)-C(H)(CH_3)-C(=O)OH$ ,  
 15  $-C(=O)-NH-C(H)(CH_3)-C(=O)O-CH_3$ ,  $-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)O-CH_3$ ,  
 $-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)-NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(=O)CH_3$ ,  
 $-NH-C(=O)-O-CH_3$ ,  $-NH-C(=O)-CH_2-O-CH_3$ ,  $-NH-C(=O)OC(CH_3)_3$ ,  
 $-NH-C(=O)-NH\text{-fenilo}$ ,  $-NH-S(=O)_2-CH_3$ ,  $-NH-S(=O)_2\text{-}(ciclopropilo)$ ,  
 20  $-NH-S(=O)_2\text{-}(fenilo)$  y



en los que \* indica el punto de unión al resto de la molécula.

25 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^5$  representa un grupo seleccionado de:  
 $-C(=O)OH$  y  $-C(=O)OCH_3$ .

30 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , (alcoxi  $C_1-C_3$ )-(alquilo  $C_1-C_3$ )-, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , ciano, nitro, (alquilo  $C_1-C_6$ )-S-, (alquilo  $C_1-C_6$ )-S(=O)-, (alquilo  $C_1-C_6$ )-S(=O) $_2$ -, (haloalquilo  $C_1-C_6$ )-S-,  $-N(R^{14})R^{15}$  y  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ .

35 En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , (alcoxi  $C_1-C_3$ )-(alquilo  $C_1-C_3$ )-, haloalquilo  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ , ciano, nitro, (alquilo  $C_1-C_3$ )-S-, (alquilo  $C_1-C_3$ )-S(=O)-, (alquilo  $C_1-C_3$ )-S(=O) $_2$ -, (haloalquilo  $C_1-C_3$ )-S-,  $-N(R^{14})R^{15}$  y  $-N(R^{14})C(=O)R^{16}$ .

40 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_2$ -alquilo  $C_1-C_2$ .

45 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de flúor o cloro.

50 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un grupo metilo.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un grupo metoxi.

55 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^6$  representa un grupo metoximetilo.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno.

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5 En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno.

10 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno.

15 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

20 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

25 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo metilo.

30 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno y metilo.

35 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.

40 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo metilo, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.

45 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>8</sup> representa un grupo metilo, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.

50 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-.

55 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno.

60 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>13</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

65 La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-

C<sub>6</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, arilo, heteroarilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,

en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando sustituido dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, piridinilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo, en los que los grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo.

En otra forma de realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos.

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en los que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos; en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, los cuales, independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-



C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos;

en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, los cuales, independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-,

haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>16</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-.

La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

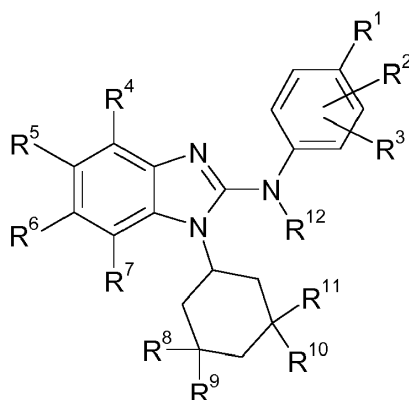
En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>17</sup> representa un grupo -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la que R<sup>17</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Debe entenderse que la presente invención se refiere a además a cualquier combinación de las realizaciones preferentes indicadas anteriormente.

A continuación en la presente memoria se proporcionan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se encuentra limitada a dichas combinaciones.

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

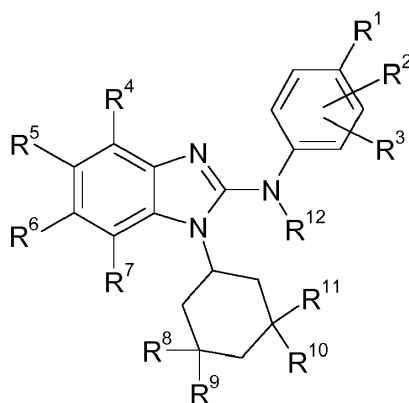


(I)

50 en la que:

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.
- R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,
- R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,  
 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,
- R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo,
- R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan  
 H, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;
- R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>13</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,
- R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, arilo, heteroarilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
 en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>;
- o
- R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano;  
 o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,
- R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos;  
 en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, los cuales, independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

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



(I)

en la que:

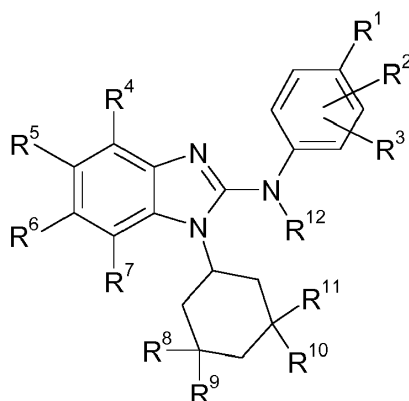
- 5
- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>,
- R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- 10 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,
- 15 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de:
- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>, y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,
- 20
- R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,
- 30 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo,
- R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representa  
H, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;
- 35 R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>13</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,
- 40 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, arilo, heteroarilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, en los que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente uno de otro, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>;
- 45

o

50

- R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano,  
 5 o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,
- R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos,  
 10 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

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



(I)

en la que:

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.  
 25
- R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,  
 30
- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 35
- R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,  
 40
- R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,  
 45 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;
- R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 50
- R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo,  
 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>

representa

H, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;

R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>,

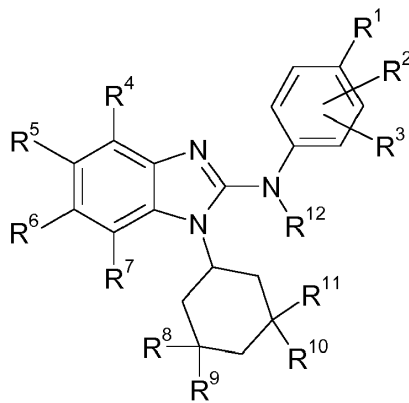
o

R<sup>14</sup> y R<sup>1</sup> <sup>5</sup>junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano, o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,

R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno,

R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

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



(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

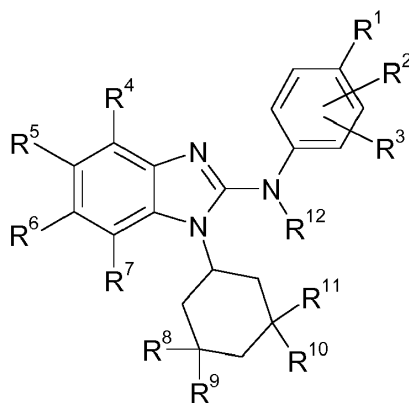
R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.

- R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,
- 5 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>  
representa  
H, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;
- 10 R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 15 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>,
- 20 o
- R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, estando dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxí, halógeno y ciano, o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,
- 25 R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno,
- 30 R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.
- 35

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

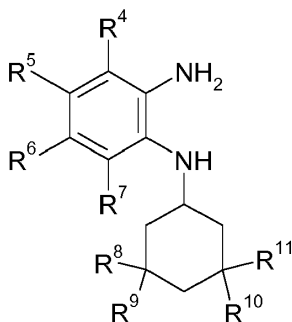


(I)

40 en la que:

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.
- 45 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

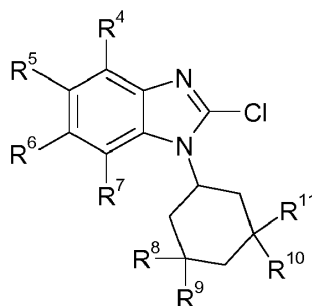
- R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,
- 5 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: ciano, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,
- 10 R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,
- R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno de grupo, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>
- 15 representa H, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;
- R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,
- R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 20 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>,
- 25 o
- 30 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos,
- R<sup>16</sup> representa un átomo o grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno,
- 35 R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.
- 40 Debe entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.
- 45 Todavía más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se dan a conocer en la sección de Ejemplos del presente texto, posteriormente.
- Según otro aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas descritas en la Sección experimental en la presente memoria.
- 50 Según un aspecto adicional, la presente invención cubre la utilización de los compuestos intermediarios de fórmula general (II):



(II)

en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), tal como se ha definido *supra*.

- 5 Según todavía otro aspecto, la presente invención cubre la utilización de los compuestos intermediarios de fórmula general (IV):



(IV)

- 10 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), tal como se ha definido *supra*.

#### Sección experimental

- 15 La Tabla 1, a continuación, lista las abreviaturas utilizadas en el presente párrafo y en la sección de Ejemplos intermediarios y Ejemplos, en la medida que no se explican dentro del cuerpo de texto. Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros; posiblemente no se han considerado efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron utilizando la herramienta de denominación ICS, de ACD Labs. En algunos casos, se utilizaron los nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres generados con la herramienta de denominación ICS.
- 20

Tabla 1: abreviaturas

Abreviatura	Significado
br.	señal ancha en la RMN
br. s.	singulete ancho
CDCl <sub>3</sub>	triclorometano deuterado
CDI	di-1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetanona
CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de dobletes de dobletes
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
dquint	doblete de quintetos
EDC	hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
IEP	ionización por electropulverización
EtOH	etanol
h	hora(s):
HATU	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i> ]piridín-1-ilmetilén]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HCl	ácido clorhídrico
HCOOH	ácido fórmico
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento
LiOH	hidróxido de litio
m	múltiplete
m <sub>c</sub>	múltiplete centrado
min	minuto(s)
EM	espectroscopia de masas



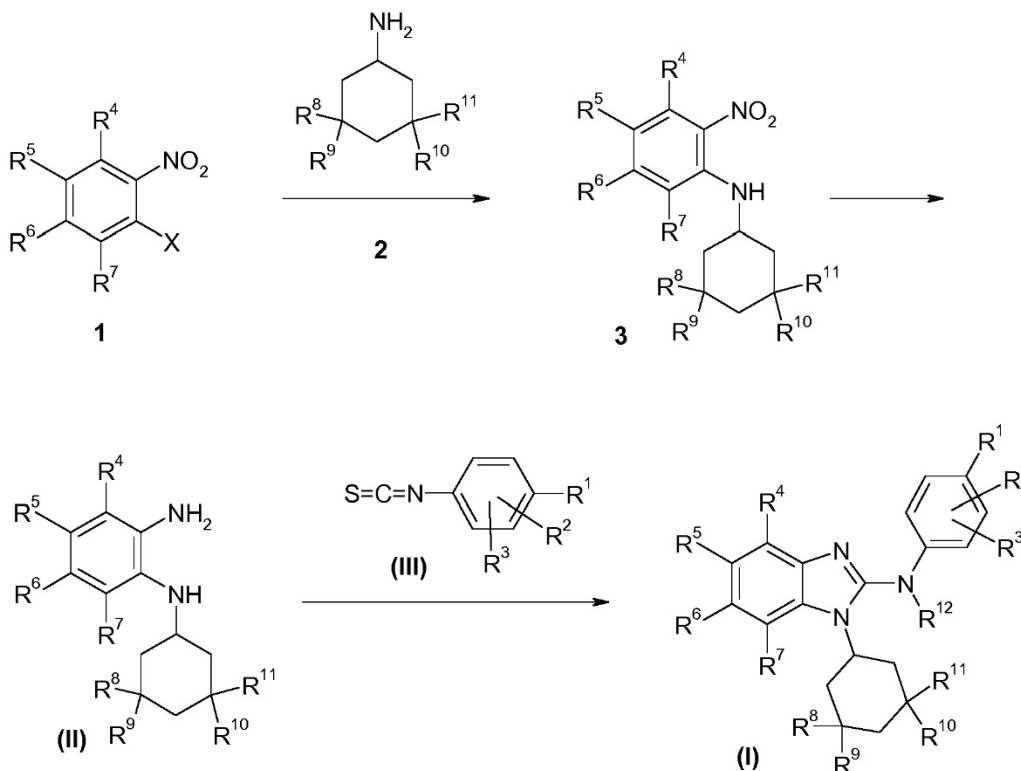
Tabla 1 (continuación)

Abreviatura	Significado
MeOH	metanol
MeOD-d <sub>4</sub>	metanol deuterado
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro amónico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidén-acetona)dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
quint	quinteto
qt	cuarteto de tripletes
Rt	tiempo de retención
ta	temperatura ambiente
s	singulete
sept	septete
t	triplete
T3P	anhídrido propilfosfónico, solución de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinán-2,4,6-trióxido, PPACA, T3P®.
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultrarrendimiento
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

- 5 Otras abreviaturas presentan los significados habituales *per se* para el experto en la materia. Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los ejemplos siguientes, que no se pretende que limiten la invención en modo alguno.

#### Síntesis de compuestos (vista general)

- 10 Los esquemas y procedimientos generales siguientes ilustran rutas sintéticas generales a los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no se pretende que sean limitativos. Resulta evidente para el experto en la materia que el orden de las transformaciones tal como se ejemplifican en los Esquemas 1 a 3 puede modificarse de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas 1 a 3, por lo tanto, no se pretende que sea limitativo. Además, la interconversión de sustituyentes, por ejemplo de los residuos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, puede llevarse a cabo antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Entre estas transformaciones se incluyen las que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la materia (ver, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, Wiley 1999).
- 15
- 20

**Esquema 1:**

en la que  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$  y  $R^{12}$  tal como se ha definido *supra*, y X representa un átomo de halógeno.

5

Las diaminas convencionalmente funcionalizadas de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con tioisocyanatos de fórmula general (III) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y en presencia de una carbodiimida, tal como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida o EDC, a temperaturas de entre  $0^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del solvente, típicamente a  $70^\circ\text{C}$ .

10

Los tioisocyanatos (III) se encuentran disponibles comercialmente, son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

15

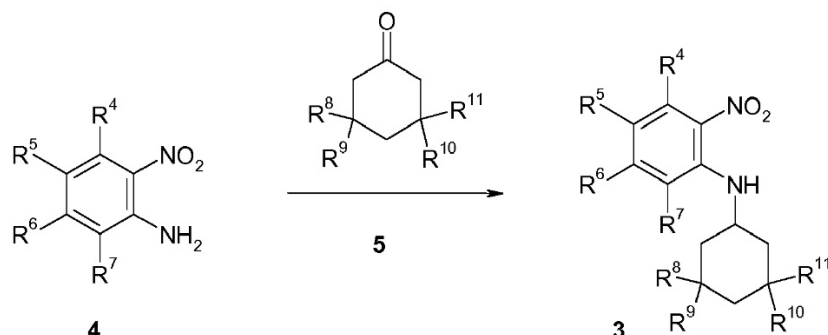
Las diaminas de fórmula general (II) pueden obtenerse, a su vez, a partir de nitroanilinas de fórmula general 3 mediante reducción. Para la reducción, pueden aplicarse todos los procedimientos que son conocidos por el experto en la materia. Las nitroanilinas 3 pueden hidrogenarse bajo una atmósfera de hidrógeno a presiones de entre 1 bar y 100 bar en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol o etanol, y en presencia de un catalizador metálico tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono a temperaturas de entre  $0^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del solvente, típicamente a temperatura ambiente. Puede resultar necesaria la adición de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético. Alternativamente, nitroanilinas de fórmula general 3 pueden reducirse con hierro/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  o cloruro de estaño (II) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, agua, metanol o etanol o mezclas de los mismos a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, típicamente a  $70^\circ\text{C}$ .

20

Las nitroanilinas de fórmula general 3 pueden obtenerse a partir de nitroarenos de fórmula general 1 mediante sustitución nucleofílica con aminas de fórmula general 2 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio o trietilamina, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, típicamente a  $50\text{-}70^\circ\text{C}$ . En lugar de utilizar aminas de fórmula general 2, también pueden utilizarse sus sales amónicas correspondientes. Los nitroarenos 1 y aminas 2 o sus sales amónicas correspondientes se encuentran disponibles comercialmente, son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por el experto en la materia,

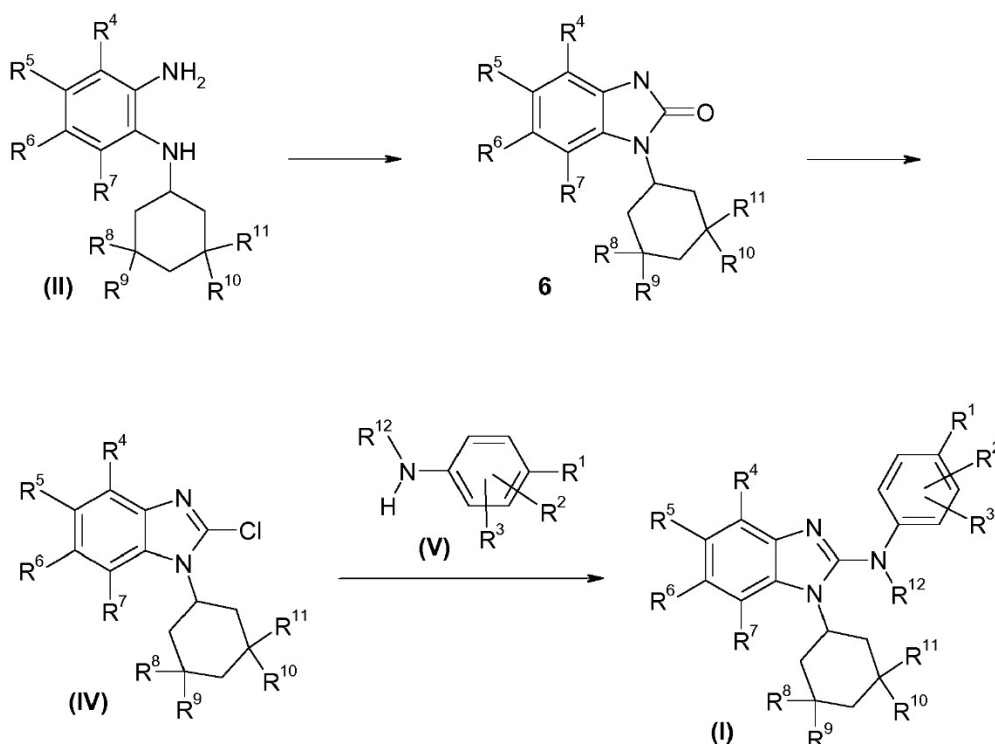
25

30

**Esquema 2:**

en las que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se ha definido *supra*.

- 5 Una vía alternativa a las nitroanilinas de fórmula general 3 mediante aminación reductora se describe de manera general en el Esquema 2. Las nitroanilinas 4 pueden hacerse reaccionar con ciclohexanonas 5 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano y en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico a temperaturas de entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, típicamente a temperatura ambiente. Podría resultar necesario añadir un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, a la mezcla de reacción. Las nitroanilinas 4 y ciclohexanons 5 son compuestos disponibles comercialmente conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por el experto en la materia,
- 10

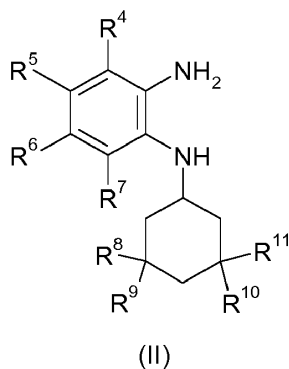
**Esquema 3:**

- 15 en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se ha definido *supra*.

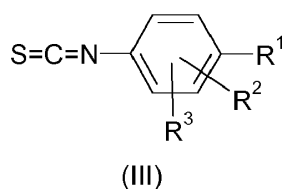
- Las clorobencimidazolonas convencionalmente funcionalizadas (IV) pueden hacerse reaccionar con anilinas de fórmula general (V) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, NMP, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, típicamente a 110°C. Las anilinas (V) se encuentran disponibles comercialmente, son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por el experto en la materia. A su vez, pueden obtenerse clorobencimidazolonas (IV) a partir de bencimidazolonas de fórmula general 6 mediante reacción en agentes clorantes, tales como, por ejemplo, tricloruro fosfórico a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del reactivo, típicamente a 105°C. Las bencimidazolonas de fórmula general 6 pueden sintetizarse a partir de diaminas convenientemente funcionalizadas de fórmula general (II) mediante reacción con equivalentes de ácido carbónico, tales como, por ejemplo, CDI, fosgeno o derivados de fosgeno, en un
- 20
- 25

solvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMF o tetrahidrofurano, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, típicamente a 50°C.

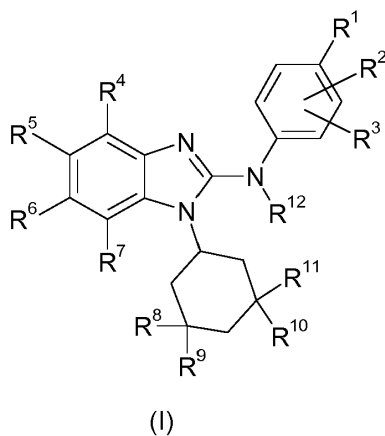
- 5 Según una realización, la presente invención se refiere además a un método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido *supra*, comprendiendo dicho método la etapa de permitir un compuesto intermediario de fórmula general (II):



- 10 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para la reacción con un compuesto de fórmula general (III):

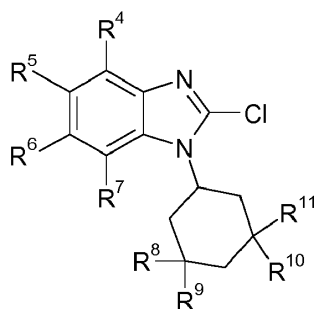


- 15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I):



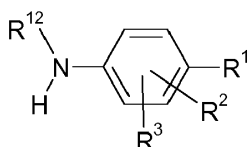
- 20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

- 25 Según otra realización, la presente invención se refiere además a un método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido *supra*, comprendiendo dicho método la etapa de permitir un compuesto intermediario de fórmula general (IV):



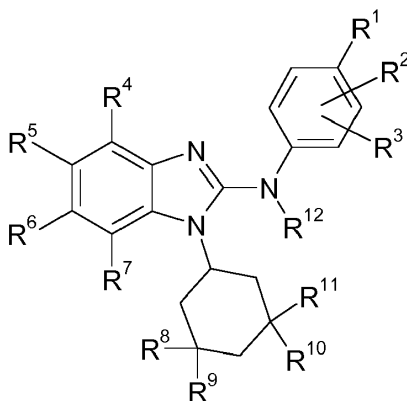
(IV)

5 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para la reacción con un compuesto de fórmula general (V):



(V)

10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I) :



(I)

15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

#### Parte general

20 Todos los reactivos, para los que no se describe la síntesis en la parte experimental, se encuentran disponibles comercialmente o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

25 Los compuestos e intermediarios producidos según los métodos de la invención pueden requerir la purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la materia y pueden existir varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos puede no resultar necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cristalización. En algunos casos, pueden eliminarse impurezas mediante agitación utilizando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, en particular cromatografía flash de columna, utilizando, por ejemplo, cartuchos de sílice pre-empaquetados, p.ej., Biotage SNAP cartuchos KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes, tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Waters dotado de un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por

electropulverización en línea, en combinación con una columna de fase inversa convenientemente pre-empaquetada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos, tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amonio acuoso.

5 En algunos casos, los métodos de purificación, tales como los indicados anteriormente, pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básica, un trifluoroacetato o sal formato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención, que sea suficientemente ácido, una sal amónica, por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos métodos conocidos por el experto en la materia, o puede utilizarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (p.ej., sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención tal como se aísla y tal como se describe en la presente memoria no es necesariamente la única forma en la que puede aplicarse dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de  
10  
15

#### Procedimientos estándares de UPLC-EM

Se llevó a cabo UPLC-EM analítica tal como se indica posteriormente. Las masas (m/z) informadas son de la ionización por electropulverización en modo positivo, a menos que se indique modo negativo (EP-).

20 En la mayoría de casos se utiliza el método A. En caso contrario, se indica.

#### UPLC-EM Método A

25 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm.

#### UPLC-EM Método B

30 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amonio al 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

#### UPLC-EM Método C

35 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM ZQ4000; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm.

#### UPLC-EM Método D

40 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM ZQ4000; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amonio al 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

#### UPLC-EM Método E

45 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM ZQ2000; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 1 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

#### UPLC-EM Método F

50 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM ZQ2000; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amonio al 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 1 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

#### UPLC-EM Método G

55 Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM; columna: XBridge BEH C18 2,5 µm 2,1x50mm; Eluyente A: bicarbonato amónico 10 mM, pH 10. Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 2-98% B en 0,80 min, mantenimiento a 98% de B durante 1,30 min; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

#### UPLC-EM Método H

Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM; columna: XBridge BEH C18 2,5  $\mu\text{m}$  2,1x50mm; Eluyente A: bicarbonato amónico 10 mM, pH 10. Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 2-98% B en 4,00 min, mantenimiento a 98% de B durante 4,70 min; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

5

#### UPLC-EM Método I

Instrumento: Waters Acquity UPLC-EM; columna: XBridge BEH C18 2,5  $\mu\text{m}$  2,1x50mm; Eluyente A: bicarbonato amónico 10 mM, pH 10. Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 60-98% B en 0,80 min, mantenimiento a 98% de B durante 1,30 min; Caudal: 0,8 ml/min; Detección: automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

10

#### Procedimientos estándares de CL-EM

Se llevó a cabo CL-EM analítica tal como se indica posteriormente. Las masas (m/z) informadas son de la ionización por electropulverización en modo positivo, a menos que se indique modo negativo (EP-).

15

#### CL-EM Método A

Instrumento: Water Alliance 2695 bomba de HPLC; columna: XBridge C18 2.5  $\mu\text{m}$  2.1x20mm; Eluyente A: bicarbonato amónico 10 mM, pH 10. Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: mantenimiento a 50% de B durante 0,18 min, 50-95% de B durante 2,00 min, mantenimiento en 95% de B durante 2,60 min. Caudal: 1 ml/min; detección: Waters 996 PDA 215-350nm; Tiempo de operación: 3,10 min.

20

Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros; posiblemente no se han considerado efectos de orden superior.

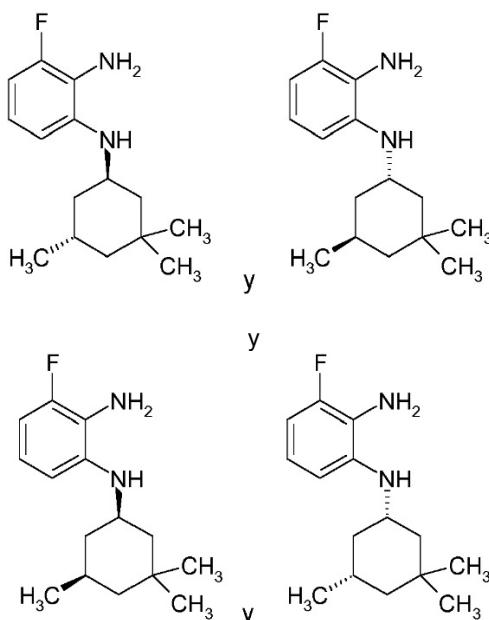
25

Los bencimidazoles obtenidos de fórmula general (I) pueden ser quirales y pueden separarse en sus diastereómeros y/o enantiómeros mediante HPLC quiral.

### 30 INTERMEDIARIOS

#### Intermediario 1-1

35 ( $\pm$ ) 3-fluoro-*N*<sup>1</sup>-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina y ( $\pm$ ) 3-fluoro-*N*<sup>1</sup>-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina



40

#### Etapas 1: 3-fluoro-2-nitro-N-(3,3,5-trimetilciclohexil)anilina

45 Se proporcionan 10 g (62,86 mmoles) de 2,6-difluoronitrobenceno (disponible comercialmente) y 8,87 g (62,86 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) en 178 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 9,56 g (69,14 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, rindiendo un residuo aceitoso rojo que se diluyó

con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se extrajo con agua (100 ml) y solución hipersalina (100 ml). Tras el secado (sulfato sódico), el solvente se evaporó, rindiendo 18,6 g (>100%) de un aceite rojo oscuro. Se purificaron 1,5 g de este material en bruto por motivos analíticos mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 1,35 g del producto deseado (mezcla de estereoisómeros) que todavía se

encontraba, sin embargo, ligeramente contaminado.  
UPLC-EM (Método B):  $R_t = 1,65$  min;  $m/z = 281$  (EP+, M+1).

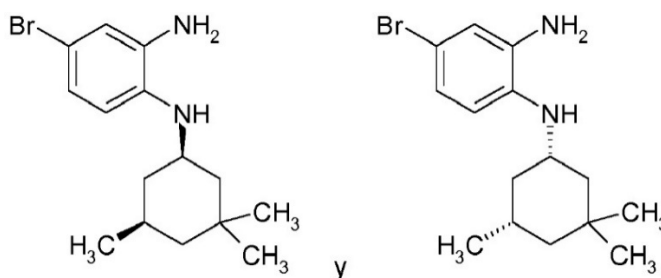
Etapa 2: ( $\pm$ ) 3-fluoro-*N*'-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina y ( $\pm$ ) 3-fluoro-*N*'-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina

Se disolvieron 18,5 g (65,99 mmoles) de 3-fluoro-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexil)anilina de la etapa 1 en acetato de etilo (603 ml). Tras la adición de 1,4 g (13,2 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del solvente, se obtuvieron 18,7 g (>100%) del producto deseado (en bruto). La purificación mediante cromatografía en múltiples columnas (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo) seguido de una HPLC, rindió 0,12 g del diastereómero trans puro (como racemato) y 6,75 g del diastereómero cis puro (como racemato). Además, se aislaron 3,28 g de un material que contenía principalmente el diastereómero cis y 3,7% del diastereómero trans.

UPLC-EM (Método B):  $R_t = 1,49$  y  $1,55$  min;  $m/z = 251$  cada uno (EP+, M+1).

Intermediario 1-2

( $\pm$ ) 4-bromo-*N*'-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina



Etapa 1: 4-bromo-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexil)anilina

Se introdujeron 17 g (77,27 mmoles) de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (disponible comercialmente) en 308 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 11,75 g (84,99 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron 10,92 g (77,27 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se reextrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se secaron (sulfato sódico). El solvente se evaporó, rindiendo 28,3 g (97%) del producto deseado en forma de una mezcla de estereoisómeros.

UPLC-EM:  $R_t = 1,78$  min;  $m/z = 341$  (EP+, M+1).

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,72 - 1,03 (m, 11H), 1,13 (t, 1H), 1,29 - 1,39 (m, 1H), 1,59 - 1,89 (m, 2H), 1,91 - 2,05 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Etapa 2: ( $\pm$ ) 4-bromo-*N*'-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina

Se disolvieron 28,3 g (82,93 mmoles) del producto en bruto de la etapa 1, 4-bromo-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexil)anilina, en metanol (366 ml). Tras la adición de 66,83 g (290 mmoles) de dihidrato de cloruro de estaño (II), la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 70°C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Tras el lavado con agua y solución hipersalina, la fase orgánica se secó y se eliminó el solvente. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyentes: hexano/acetato de etilo) rindió 27 g (99%) de un estereoisómero individual (diastereoisómero cis como racemato).

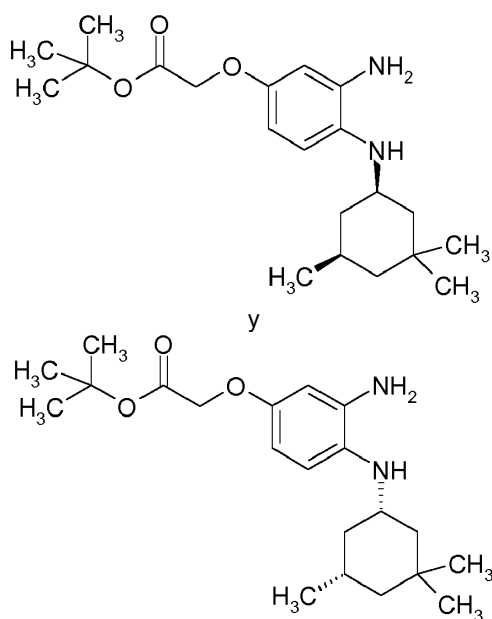
UPLC-EM:  $R_t = 1,54$  min;  $m/z = 311$  (EP+, M+1).

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,72 - 1,02 (m, 11H), 1,09 - 1,21 (m, 1H), 1,29 - 1,39 (m, 1H), 1,54 - 1,75 (m, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 1H), 3,40 - 3,60 (m, 1H), 6,74 - 6,92 (m, 2H), 6,99 (d, 1H).

Intermediario 1-3

( $\pm$ ) (3-amino-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenoxi)-acetato de *terc*-butilo





5

Etapa 1: (4-fluoro-3-nitrofenoxi)acetato de *tert*-butilo

Se disolvieron 10 g (63,65 mmoles) de 4-fluoro-3-nitrofenol en 50 ml de N,N-dimetilformamida. Tras la adición de 2,8 g (70,02 mmoles), se agitó la mezcla de reacción durante 20' hidruro sódico (al 60% en aceite mineral). Se añadieron 12,54 g (63,65 mmoles) de bromoacetato de *tert*-butilo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio. Tras la extracción con éter metil-*tert*-butílico (tres veces), las fases orgánicas agrupadas se evaporaron a sequedad, rindiendo el producto contaminado con material de partida. Por lo tanto, se añadió éter metil-*tert*-butílico y la mezcla se extrajo con NaOH 1 N. La fase orgánica se lavó con solución hipersalina y se secó (sulfato sódico). Tras la evaporación del solvente, se obtuvieron 18,06 g (>100%) del producto deseado (ligeramente contaminado), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

Etapa 2: {3-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]fenoxi}-acetato de *tert*-butilo

Se introdujeron 10 g (36,87 mmoles) de (4-fluoro-3-nitrofenoxi)acetato de *tert*-butilo y 5,21 g (36,87 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) en 105 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 6,11 g (44,20 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 96 horas. Debido a que la reacción era incompleta, se añadieron 0,2 eq. adicionales de amina y carbonato potásico y se continuó la agitación a 50°C durante tres horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con agua. Tras la extracción con acetato de etilo (tres veces), las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron (sulfato sódico). El solvente se evaporó, rindiendo 13 g (81%) del producto deseado, aunque contaminado, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.  
UPLC-EM:  $R_t = 1,72$  min;  $m/z = 393$  (EP+, M+1).

20

25

Etapa 3: (±) (3-amino-4-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino)fenoxi}-acetato de *tert*-butilo

30

Se disolvieron 13 g (33,12 mmoles) de (3-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]fenoxi)-acetato de *tert*-butilo en acetato de etilo (104 ml). Tras la adición de 0,70 g (6,62 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del solvente, se obtuvieron 15 g (>100%) del producto deseado (en bruto). La purificación mediante múltiples cromatografías de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindió 7,65 g (62%) en forma de un estereoisómero individual (diastereoisómero *cis* como racemato).

35

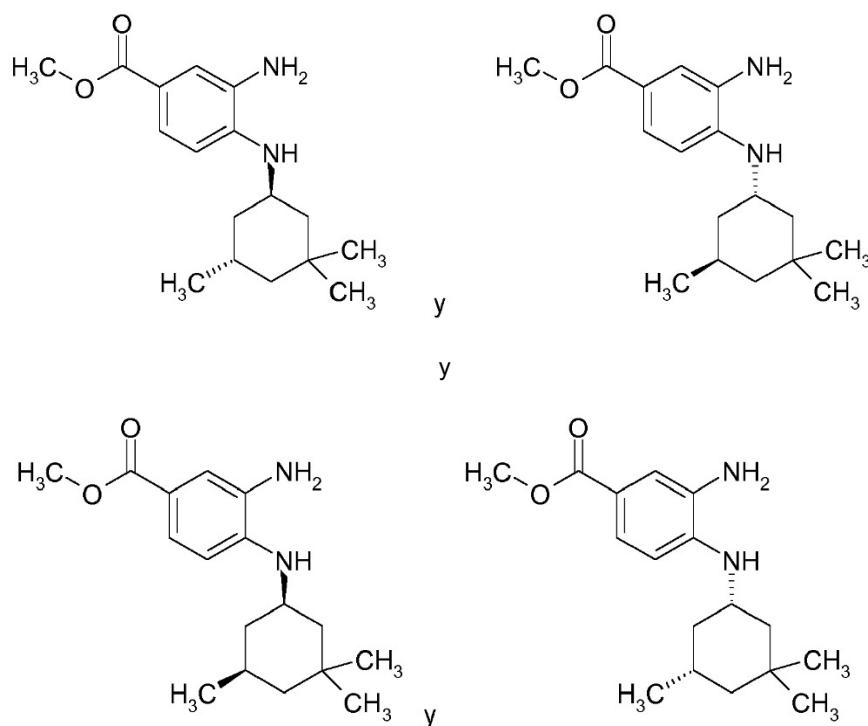
UPLC-EM (Método B):  $R_t = 1,59$  min;  $m/z = 363$  (EP+, M+1).

40

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,79 - 0,98 (m, 11H), 1,27 - 1,45 (m, 11H), 1,56 - 1,70 (m, 2H), 1,87 - 1,99 (m, 1H), 3,21 (br. s., 1H), 3,60 (d., 1H), 4,37 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,98 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,35 (d, 1H).Intermediario 1-4

(±) 3-amino-4-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo y (±) 3-amino-4-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo

45



5

Etapa 1: 3-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de metilo

Se proporcionan 22,7 g (113,99 mmoles) de 4-fluoro-3-nitrobenzoato (disponible comercialmente) y 16,1 g (113,99 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) en 460 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 17,34 g (125,39 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 45 horas. Se separaron los sólidos mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio, se lavaron con acetato de etilo y se descartaron. El filtrado se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (450 ml). Tras agitación vigorosa durante 15 min, se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (250 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (150 ml) y solución hipersalina (150 ml). Tras el secado (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 35,9 g (93%) de un sólido naranja-amarillo (mezcla de estereoisómeros) que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

UPLC-EM:  $R_t = 1,67$  min;  $m/z = 321$  (EP+, M+1).

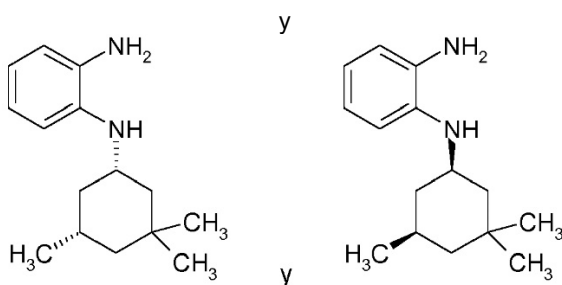
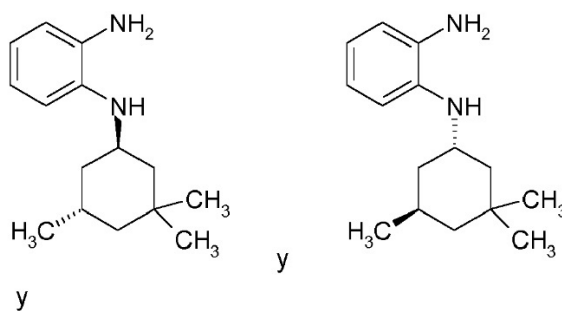
Etapa 2: 3-amino-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo y 3-amino-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo

Se disolvieron 15 g (46,82 mmoles) de 3-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de metilo en acetato de etilo (706 ml). Tras la adición de 0,95 g (9,18 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante siete horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 0,6 g (4,2%) del diastereómero trans (como racemato) y 9,99 g (70%) del diastereómero cis (como racemato).

Compuesto trans: RMN- $^1$ H (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,81 - 0,97 (m, 10H), 1,21 - 1,33 (m, 2H), 1,38 (d, 1H), 1,62 (d, 1H), 1,72 (d, 1H), 1,99 - 2,13 (m, 1H), 3,68 - 3,78 (br., 4H), 4,74 (br., 3H), 6,42 (d, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 2H).  
Compuesto cis: RMN- $^1$ H (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,68 - 1,06 (m, 12H), 1,35 (d, 1H), 1,62 - 1,79 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 3,42 - 3,57 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 2H).

Intermediario 1-5

(±)  $N^1$ -[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina y (±)  $N^1$ -[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina



5

Se sintetizó el intermediario 1-5 análogamente al intermediario 1-1.

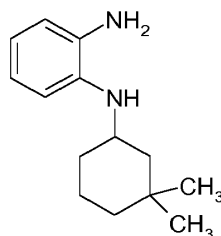
Compuesto trans: RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,84 - 0,97 (m, 7H), 0,98 (s, 3H), 1,19-1,42(m, 3H), 1,56 - 1,65 (m, 1H), 1,71 (d, 1H), 1,90 - 2,10 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,34 - 6,45 (m, 2H), 6,45 - 6,60 (m, 2H).

Compuesto cis: RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,60 - 1,00 (m, 12H), 1,32 (d, 1H), 1,56 - 1,75 (m, 2H), 1,95 (d, 1H), 3,25 - 3,41 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,27 - 6,52 (m, 4H).

#### Intermediario 1-6

15

(±) N-(3,3-dimetilciclohexil)benzeno-1,2-diamina



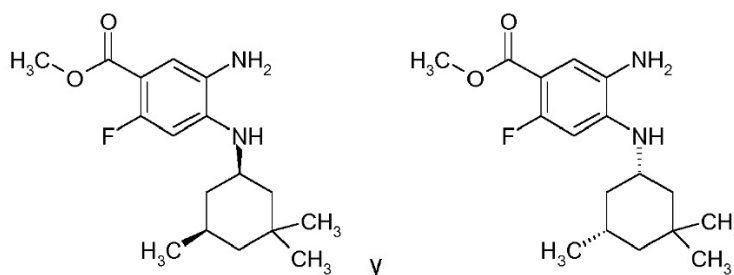
20

Se sintetizó el intermediario 1-6 análogamente al intermediario 1-1.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,85 - 1,16 (m, 9H), 1,34 (d, 1H), 1,41 - 1,62 (m, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 1H), 3,22 - 3,39 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,31 - 6,56 (m, 4H).

#### Intermediario 1-7

(±) 5-amino-2-fluoro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo



30

Etapla 1: 2-fluoro-5-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de metilo

Análogamente al procedimiento descrito en el documento nº WO 2005/121132: Se proporcionan 0,5 g (2,3 mmoles) de metil-2,4-difluoro-5-nitrobenzoato (disponible comercialmente) y 0,42 ml (2,99 mmoles) de trietilamina en 7,3 ml de acetonitrilo. Se añadieron gota a gota 0,45 g (3,22 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) disueltos en 5,1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas y después se acidificó con HCl 2 M hasta un pH de 3. Tras la adición de 50 ml de agua, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina y se secaron (sulfato sódico). El solvente se evaporó, rindiendo 0,92 g (95%) del producto deseado (mezcla de estereoisómeros), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLC-EM:  $R_t = 1,65$  y  $1,68$  min;  $m/z = 339$  cada uno (EP+, M+1).

Etapa 2: ( $\pm$ ) 5-amino-2-fluoro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

Se disolvieron 0,92 g (2,72 mmoles) de 2-fluoro-5-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de metilo, el producto en bruto de la etapa 1, en metanol (11 ml). Tras la adición de 2,19 g (9,52 mmoles) de dihidrato de cloruro de estaño (II), la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Tras el lavado con agua y solución hipersalina, la fase orgánica se secó y se eliminó el solvente. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyentes: hexano/acetato de etilo) rindió 0,40 g (41%) de un estereoisómero individual (diastereoisómero cis como racemato). UPLC-EM:  $R_t = 1,41$  min;  $m/z = 309$  (EP+, M+1). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,69 - 1,07 (m, 12H), 1,25 - 1,42 (m, 1H), 1,55 - 1,82 (m, 2H), 1,86 - 2,03 (m, 1H), 3,38 - 3,57 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,61 (br. s., 2H), 5,17 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 7,00 (d, 1H).

Intermediario 1-8

( $\pm$ ) 5-amino-2-cloro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de etilo

Etapa 1: 2-cloro-5-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de etilo

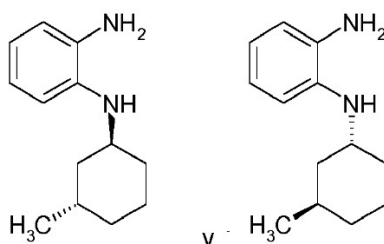
Se proporcionaron 3,66 g (14,78 mmoles) de etil-2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoato (disponible comercialmente) en 59 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 2,25 g (16,25 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron 2,09 g (14,78 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y se agitó vigorosamente. La fase acuosa se reextrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos agrupados se secaron (sulfato sódico). El solvente se evaporó, rindiendo 5,63 g (98%) del producto deseado (mezcla de estereoisómeros). UPLC-EM:  $R_t = 1,76$  min;  $m/z = 369$  (EP+, M+1).

Etapa 2: ( $\pm$ ) 5-amino-2-cloro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de etilo

Se disolvieron en metanol (62 ml) 5,63 g (15,26 mmoles) de 2-cloro-5-nitro-4-[(3,3,5-trimetilciclohexil)amino]benzoato de etilo, el producto en bruto de la etapa 1. Tras la adición de 12,3 g (53,42 mmoles) de dihidrato de cloruro de estaño (II), la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Tras el lavado con agua y solución hipersalina, la fase orgánica se secó y se eliminó el solvente. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna (eluyentes: hexano/acetato de etilo) rindió 5,12 g (94%) de un estereoisómero individual (diastereoisómero cis como racemato). UPLC-EM:  $R_t = 1,56$  min;  $m/z = 339$  (EP+, M+1). RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,67 - 1,07 (m, 12H), 1,26 (t, 3H), 1,36 (d, 1H), 1,59 - 1,79 (m, 2H), 1,88 - 1,99 (m, 1H), 3,53 (br., 1H), 4,20 (q, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

Intermediario 1-10

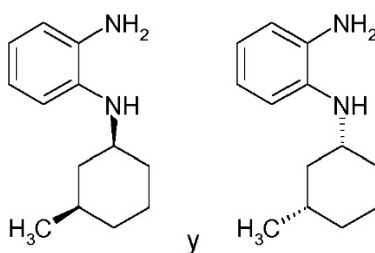
( $\pm$ ) N-[(trans)-3-metilciclohexil]benceno-1,2-diamina y ( $\pm$ ) N-[(cis)-3-metilciclohexil]benceno-1,2-diamina



55

y

36



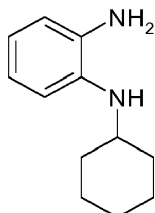
Se sintetizó el intermediario 1-10 análogamente al intermediario 1-1.

Compuesto trans: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,87 - 0,93 (m, 3H), 0,99 - 1,09 (m, 1H), 1,32 (ddd, 1H), 1,45 - 1,50 (m, 1H), 1,53 - 1,69 (m, 5H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 3,57 (br. s., 1H), 3,98 (d, 1H), 4,48 (br. s., 2H), 6,33 - 6,45 (m, 2H), 6,45 - 6,51 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H).

Compuesto cis: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,74 - 0,92 (m, 5H), 0,96 - 1,06 (m, 1H), 1,34 (qt, 1H), 1,43 - 1,54 (m, 1H), 1,64 (d, 1H), 1,72 (dq, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,33 - 6,40 (m, 1H), 6,41 - 6,49 (m, 2H), 6,52 (dd, 1H).

#### Intermediario 1-11

#### N-ciclohexilbenceno-1,2-diamina



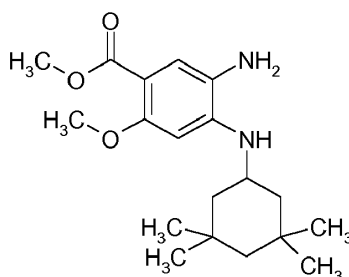
Se sintetizó el intermediario 1-11 análogamente al intermediario 1-1.

UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 0,78 min; m/z = 191 (EP+, M+1).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,04 - 1,42 (m, 5H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 3,06 - 3,22 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,30 - 6,55 (m, 4H).

#### Intermediario 1-12

#### 5-amino-2-metoxi-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo



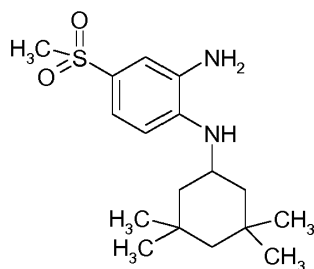
Se sintetizó intermediario 1-12 análogamente al intermediario 1-1 y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,91-1,3 (m, 4H), 1,11 (s, 6H), 1,76 (d, 2H), 3,61 (mc, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

CL-EM (Método B): R<sub>t</sub> = 1,37 min; ES (EP+, M+1): 335, (EP-, M-1H): 333.

#### Intermediario 1-13

#### 4-(metilsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno-1,2-diamina



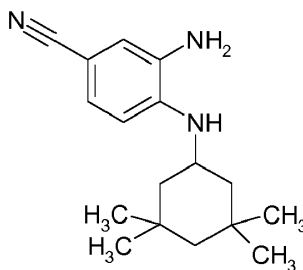
5 Se sintetizó intermediario 1-13 análogamente al intermediario 1-1 y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,95-1,30 (m, 4H), 1,09 (s, 6H), 1,73 (d, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H).

CL-EM (Método B): R<sub>t</sub> = 1,33 min; ES (EP+, M+1): 325, (EP-, M-1H): 323.

#### 10 Intermediario 1-15

##### 3-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzonitrilo



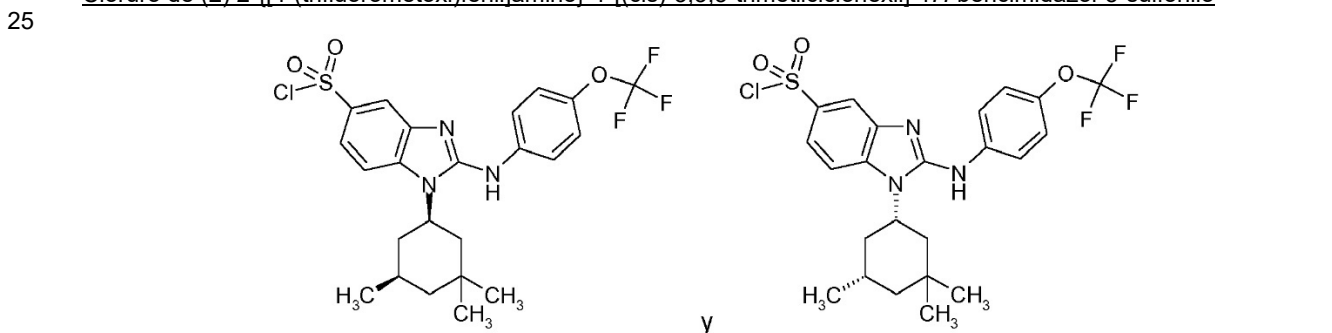
15 Se sintetizó intermediario 1-15 análogamente al intermediario 1-1 utilizando tetrahidrofurano como solvente en la etapa de hidrogenación. El compuesto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,90 (s, 6H), 0,93-1,29 (m, 4H), 1,08 (s, 6H), 1,71 (d, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,99 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,90 (m, 1H).

20 CL-EM (Método B): R<sub>t</sub> = 1,45 min; ES (EP+, M+1): 272, (EP-, M-1H): 270.

#### Intermediario 1-16

##### Cloruro de (±) 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-sulfonilo



##### Etapas 1: (±) 5-(bencilsulfanil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina

30 Se introdujeron en un vial de microondas, 5-Bromo-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-61; 200 mg, 0,403 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,9 mg, 0,010 mmoles) y Xantphos (11 mg, 0,019 mmoles). Se añadió dioxano (6 ml) y se pasó nitrógeno por la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se añadió con una jeringa bencilmercaptano (47 µl, 0,40 mmoles). Se selló el vial y se calentó adicionalmente a 150°C durante 12 h. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice Biotage SNAP 50 g KP-SIL; hexano/acetato de etilo) y HPLC-cromatografía de columna, rindiendo 82 mg (38%) del compuesto del título.

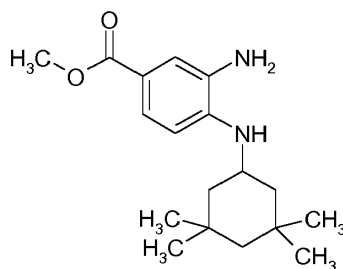
35 RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,95 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 1,03-1,25 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,66-2,04 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

CL-EM: R<sub>t</sub> = 1,59 min; ES (EP+, M+1): 540, (EP-, M-1H): 538.

Etapa 2: cloruro de (±) 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-sulfonilo

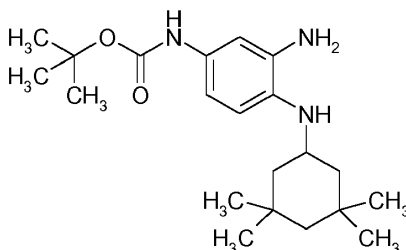
A 5-(bencilsulfanil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina (76 mg, 0,14 mmoles) de la etapa 1 se añadió ácido (0,9 ml) y agua (0,1 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (56 mg, 0,42 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el solvente y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución hipersalina y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el solvente, rindiendo 70 mg de producto.

CL-EM: R<sub>t</sub> = 1,71 min; EP (EP+, M+1): 516, (EP-, M-1H): 514.

Intermediario 1-173-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo

Se sintetizó intermediario 1-17 análogamente al intermediario 1-1 y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 305, R<sub>T</sub> = 1,49 min.

Intermediario 1-19{3-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]fenil}carbamato de *tert*-butiloEtapa 1: {3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]fenil}carbamato de *tert*-butilo

Una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (CAS n° [332370-72-6]; 1,08 g, 4,22 mmoles) en THF (17 ml) se trató con carbonato potásico (2,00 eq., 1,17 g, 8,43 mmoles) e hidrocloreuro de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanamina (disponible comercialmente; 1,00 eq., 0,808 g, 4,22 mmoles) y se agitó a 60°C durante cuatro días. Se filtró la mezcla de reacción, el filtrado se dividió entre agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, solución hipersalina, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite rojo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (971 mg, 58%).

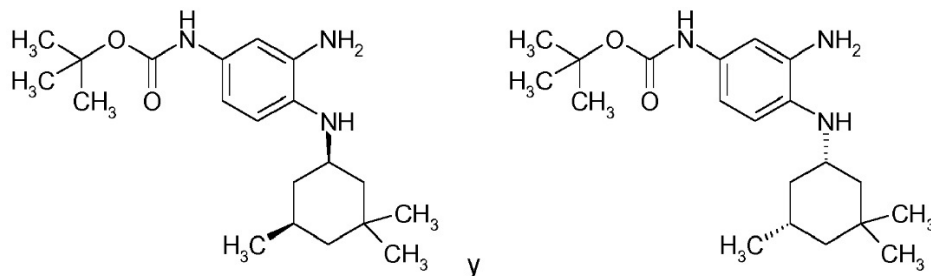
RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 (s, 6H), 1,06 - 1,14 (m, 9H), 1,25 - 1,28 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,75 - 1,78 (m, 2H), 3,82 - 3,91 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,33 (br. s., 1H), 9,34 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 392, R<sub>T</sub> = 1,72 min

Etapa 2: {3-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]fenil}carbamato de *tert*-butilo

Una solución de {3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]fenil}carbamato de *tert*-butilo (960 mg, 2,45 mmoles) de la etapa 1 en acetato de etilo (43 ml) se trató con Pd/C (al 10% en peso, 0,25 eq., 65 mg, 0,61 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró por Celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (681 mg, 76%). RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,87 - 0,93 (m, 8H), 1,04 - 1,08 (m, 7H), 1,23 - 1,27 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,70 - 1,73 (m, 2H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,70 - 3,72 (m, 1H), 4,48 (br. s., 2H), 6,34 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 8,63 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 362, R<sub>T</sub> = 1,23 min.

Intermediario 1-20(±) (3-amino-4-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato de *terc*-butiloEtapa 1: (±) (3-nitro-4-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato de *terc*-butilo y (±) (3-nitro-4-((trans)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato de *terc*-butilo

Análogamente a la etapa 1 del intermediario 1-19: Se hizo reaccionar (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo (CAS nº [332370-72-6], 5,00 g, 19,5 mmoles) con carbonato potásico (1,10 eq., 2,97 g, 21,5 mmoles) y 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente; 1,00 eq., 2,76 g, 19,5 mmoles) en THF (79 ml) a 60°C durante seis días, proporcionando después de la purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo) el compuesto del título (5,49 g, 75%) en forma de mezcla racémica de diastereómero *cis* (aprox. 92-94%) y diastereómero *trans* (aprox. 6-8%).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isómero *cis*): δ [ppm] = 0,72 - 0,84 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,09 (t, 1H), 1,33 - 1,37 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,68 - 1,83 (m, 2H), 1,98 - 2,02 (m, 1H), 3,69 - 3,82 (m, 1H), 7,09 (d, 1H) [isómero *trans* 7,03 (d, 1H)], 7,53 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,32 (br. s., 1H), 9,33 (br. s., 1H).

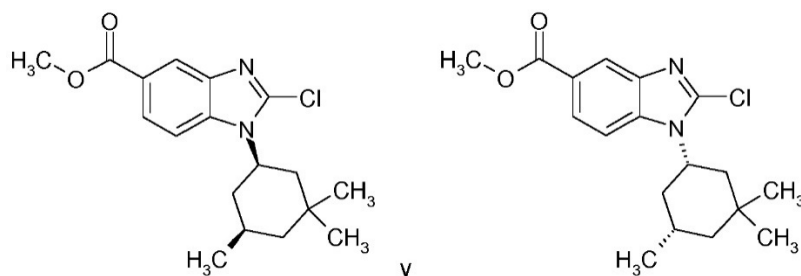
UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 378; Rt = 1,68 min.

Etapa 2: (±) *terc*-butilo (3-amino-4-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato

Análogamente a la etapa 2 del intermediario 1-19: La mezcla de ± *terc*-butilo (3-nitro-4-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato y (±) *terc*-butilo (3-nitro-4-((trans)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)fenil)carbamato (4,50 g, 11,9 mmoles) de la etapa 1 se hidrogenó con Pd/C (al 10% en peso, 0,250 eq., 317 mg, 2,98 mmoles) y gas hidrógeno en acetato de etilo (210 ml) a ta durante la noche, proporcionando después de la purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo) el compuesto del título (3,1 g, 74%) en forma de diastereómero *cis* racémico.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,63 (q, 1H), 0,76 (t, 1H), 0,85 - 0,95 (m, 10H), 1,32 - 1,36 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 1,93 - 1,97 (m, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 4,48 (br. s., 2H), 6,33 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 8,64 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 348; Rt = 1,12 min.

Intermediario 1-21(±) 2-cloro-1-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metiloEtapa 1: 2-oxo-1-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

Una solución de 3-amino-4-((cis)-3,3,5-trimetilciclohexil)amino)benzoato de metilo (intermediario 1-4; 3,43 g, 11,8 mmoles) en DMF (100 ml) se trató con di-1*H*-imidazol-1-ilmetanona (CAS-nº [530-62-1]; 1,4 eq., 2,7 g, 17 mmoles) y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la ta, se vertió sobre agua y se agitó durante 15 minutos. Se separó el precipitado formado mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (3,2 g, 83%), que se utilizó sin purificación adicional.



RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,01 (m, 10H), 1,34 - 1,39 (m, 2H), 1,67 - 1,82 (m, 3H), 1,96 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,35 - 4,46 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 11,15 (s, 1H).  
UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 317; R<sub>t</sub> = 1,32 min.

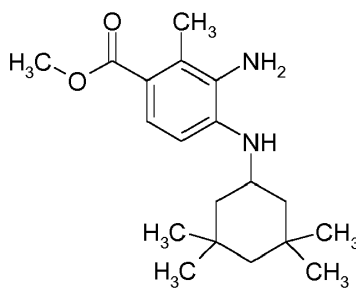
5 Etapa 2: (±) 2-cloro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

Una solución de 2-oxo-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,16 mmoles) de la etapa 1 en tricloruro fosfórico (5,4 eq., 1,6 ml, 17 mmoles) se calentó bajo reflujo durante 4 h, se enfrió hasta la ta y se continuó la agitación a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo, se basificó con hidróxido sódico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (838 mg, 78%).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,94 - 1,00 (m, 6H), 1,06 - 1,13 (m, 4H), 1,41 (d, 1H), 1,53 - 1,57 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 3H), 2,02 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,68 - 4,79 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,17 (d, 1H).  
UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 335 / 337 (patrón de isotopos de Cl); R<sub>t</sub> = 1,55 min.

Intermediario 1-22

20 3-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo



25 Etapa 1: ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico y ácido amino-2-metil-5-nitrobenzoico

Una suspensión de ácido 4-acetamido-2-metilbenzoico (CAS nº [103204-69-9], 20,0 g, 104 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una mezcla de ácido nítrico fumante (1,05 eq., 4,51 ml, 109 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (1,85 eq., 10,5 ml, 192 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta la ta y se agitó durante 1 h. Se vertió en porciones pequeñas sobre agua helada; se separó mediante filtración el precipitado naranja formado y se secó al aire, proporcionando una mezcla de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico y ácido 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoico (aprox. 2:3, 17 g, 84%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isómero principal): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H) [isómero menor: 2,38 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 7,73 (d, 1H)].

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 197, R<sub>t</sub> = 0,73 min.

35 Etapa 2: 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo y 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico y ácido 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoico (aprox. 2:3, 40,6 g, 207 mmoles) de la etapa 1 en metanol (323 ml) se trató gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (9,5 eq., 105 ml, 2,0 moles) y se agitó a 60°C durante 7 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada; se separó mediante filtración el precipitado formado y se lavó con agua fría. El material obtenido se secó al vacío a 40°C durante la noche, proporcionando una mezcla de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo y 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (aprox. 2:3, 44 g cuant.), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isómero principal): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,83 (br. s., 2H), 8,58 (s, 1H) [isómero menor: 2,37 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,51 (br. s., 2H), 6,75 (d, 1H), 7,73 (d, 1H)].

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 211, R<sub>t</sub> = 1,00 min.

50 Etapa 3: 2-metil-3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo y 2-metil-5-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo

Una mezcla de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo y 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (aprox. 2:3, 1,00 g, 4,76 mmoles) de la etapa 2 y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (CAS nº [14376-79-5], 1,00 eq., 734 mg, 4,76 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a la ta durante 5 minutos, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7], 1,5 eq., 1,5 g, 7,1 mmoles) en partes y se continuó con la agitación a ta durante 2 días. Se añadió una cantidad adicional de ácido trifluoroacético (1 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (1,0 eq., 1,0 g, 4,8 mmoles) y se continuó con la agitación a ta durante 6 días. La mezcla de reacción enfriada con hielo se desactivó con solución acuosa de amonio (al 25%) y se dividió entre agua y

diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Se agruparon las capas orgánicas, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El material obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando una mezcla de 2-metil-3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo y 2-metil-5-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (aprox. 4:1, 667 mg, 39%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isómero principal): δ [ppm] = 0,89 - 1,17 (m, 14H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 1,59 - 1,62 (m, 2H) [isómero menor: 1.74 - 1.77 (m, 2H)], 2.36 (s, 3H) [isómero menor: 2.57 (s, 3H)], 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,77 (s, 3H) [isómero menor: 3.80 (s, 3H)], 5.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.84 (d, 1H) [isómero menor: 6.93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,66 (s, 1H)].

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 349; R<sub>t</sub> = 1,73 / 1,76 min.

#### Etapa 4: 3-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo

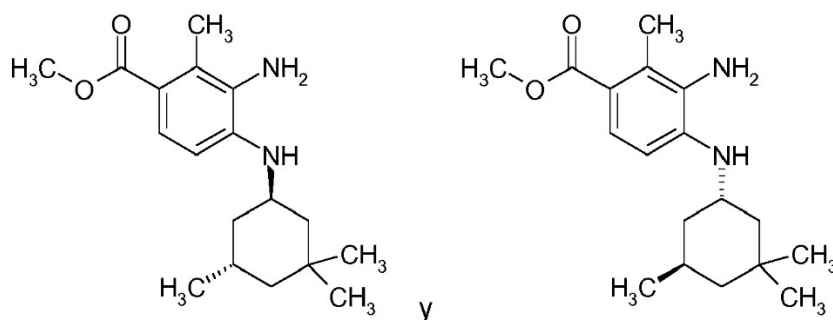
Una mezcla de 2-metil-3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo y 2-metil-5-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (aprox. 4:1, 660 mg, 1,89 mmoles) de la etapa 3 en acetato de etilo (30 ml) se trató con Pd/C (al 10% en peso, 0,25 eq., 50 mg, 0,47 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró por Celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla regioisomérica obtenida se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo), proporcionando 3-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-22, 357 mg, 59%) junto con el isómero menor 5-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-24, 111 mg, 17%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 1,01 (t, 2H), 1,07 - 1,09 (m, 7H), 1,25 - 1,29 (m, 1H), 1,72 - 1,75 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,56 - 3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,44 (br. s., 2H), 4,84 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 319, R<sub>T</sub> = 1,55 min.

#### Intermediario 1-23

#### (±) 3-amino-2-metil-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo



#### Etapa 1: (±) 2-metil-3-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 2-metil-5-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

Análogamente a la etapa 3 del intermediario 1-22: Una mezcla de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo y 4-amino-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (aprox. 2:3, 2,00 g, 9,52 mmoles) y 3,3,5-trimetilciclohexanona (CAS n° [873-94-9], 1,00 eq., 1,33 g, 9,52 mmoles) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (10 ml) y triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7], 1,5 eq., 3,0 g, 14 mmoles) en diclorometano (20 ml) a ta durante 3 días, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo), una mezcla de (±) 2-metil-3-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 2-metil-5-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (aprox. 3:1, 754 mg, 22%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, isómero principal, señales características): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H) [isómero menor: 2,57 (s, 3H)], 3,78 (s, 3H) [isómero menor: 3,80 (s, 3H)], 3,88 - 3,90 (m, 1H) [isómero menor: 4,13 - 4,17 (m, 1H)], 5,96 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,85 (d, 1H) [isómero menor: 6,96 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,66 (s, 1H)].

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 335, R<sub>T</sub> = 1,71 min.

#### Etapa 2: (±) 3-amino-2-metil-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

Análogamente a la etapa 2 del intermediario 1-19: una mezcla de (±) 2-metil-3-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 2-metil-5-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (ca 3:1; 750 mg, 2,24 mmoles) de la etapa 1 se hizo reaccionar con Pd/C (al 10% en peso; 0,25 eq., 60 mg, 0,56 mmoles) y gas hidrógeno en acetato de etilo (30 ml) a ta durante la noche, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), (±) 3-amino-2-metil-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (intermediario 1-23; 220 mg, 31%) junto con el isómero menor (±) 5-amino-2-metil-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (intermediario 1-25; 57 mg, 8%).

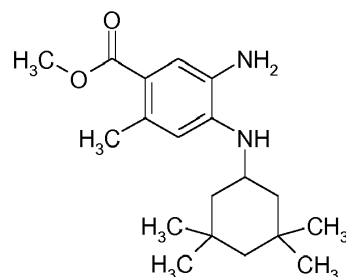
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,87 (s, 3H), 0,92 - 0,95 (m, 7H), 1,29 (dt, 2H), 1,36 - 1,41 (m, 1H), 1,61 - 1,66 (m, 1H), 1,69 - 1,75 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 3,69 - 3,72 (m, 4H), 4,44 (br. s., 2H), 4,78 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 305, R<sub>T</sub> = 1,54 min.

5

#### Intermediario 1-24

#### 5-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo



10

La síntesis se describe en la síntesis del intermediario 1-22.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,99 (t, 2H), 1,06 - 1,11 (m, 7H), 1,25 - 1,30 (m, 1H), 1,72 - 1,76 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,54 (br. s., 2H), 4,79 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

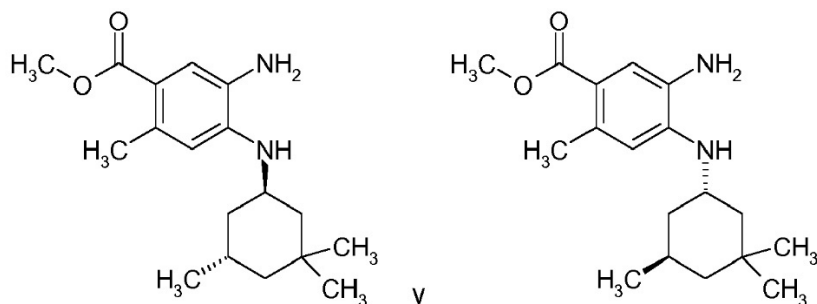
UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 319, R<sub>T</sub> = 1,52 min

15

#### Intermediario 1-25

#### (±) 5-amino-2-metil-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

20



La síntesis se describe en la síntesis del intermediario 1-23.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,88 - 0,99 (m, 10H), 1,22 - 1,31 (m, 2H), 1,36 - 1,41 (m, 1H), 1,61 - 1,66 (m, 1H), 1,70 - 1,75 (m, 1H), 1,99 - 2,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,69 - 3,77 (m, 4H), 4,54 (br. s., 2H), 4,70 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,18 (s, 1H).

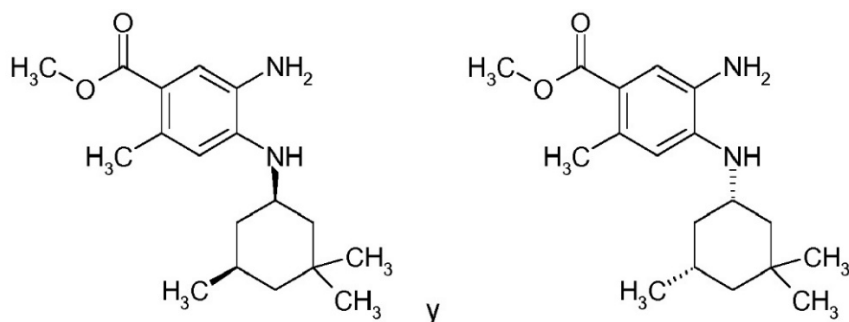
25

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 305, R<sub>T</sub> = 1,50 min.

#### Intermediario 1-26

30

#### (±) 5-amino-2-metil-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo



35

Etapa 1: (±) 2-metil-5-nitro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 2-metil-5-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

Análogamente a la etapa 1 del intermediario 1-19: Se hizo reaccionar 4-fluoro-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (CAS n° [1163287-01-1]; 5,14 g, 24,1 mmoles) con carbonato potásico (1,10 eq., 3,67 g, 26,5 mmoles) y 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente; 1,00 eq., 3,41 g, 24,1 mmoles) en THF (154 ml) a ta durante 20 h, proporcionando el compuesto del título (8,51 g, cuant.) como mezcla racémica de diastereómero cis y diastereómero trans (aprox. 7:1), que no se purificó adicionalmente.

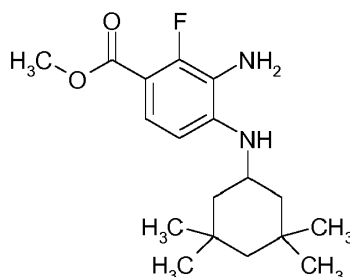
UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 335; R<sub>t</sub> = 1,71 / 1,72 min.

Etapa 2: (±) 5-amino-2-metil-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

Análogamente a la etapa 2 del intermediario 1-19: una mezcla de (±) 2-metil-5-nitro-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 2-metil-5-nitro-4-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (aprox. 7:1; 8,51 g, 24,2 mmoles) de la etapa 1 se hidrogenó con Pd/C (al 10% en peso, 0,250 eq., 643 mg, 6,04 mmoles) y gas hidrógeno en acetato de etilo (400 ml) a ta durante la noche, proporcionando, después de la purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (3,7 g, 50%) en forma de diastereómero cis racémico.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,66 - 0,81 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,96 - 1,02 (m, 4H), 1,35 - 1,38 (m, 1H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,51 (br. s., 2H), 4,75 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 305; R<sub>t</sub> = 1,49 min (método D).

Intermediario 1-273-amino-2-fluoro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metiloEtapa 1: 4-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina

Análogamente a la etapa 3 del intermediario 1-22: se hizo reaccionar 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (CAS n° [886762-75-0]; 5,80 g, 24,7 mmoles) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (CAS n° [14376-79-5]; 1,00 eq., 3,81 g, 24,7 mmoles) se hicieron reaccionar con ácido trifluoroacético (20 ml) y triacetoxiborohidruro sódico ([56553-60-7]; 1,5 eq., 7,85 g, 37,0 mmoles) en diclorometano (60 ml) a ta durante 2 días, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo), el compuesto del título (4,7 g, 48%) junto con 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina aislada (2,7 g, 47%).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 (s, 6H), 1,06 - 1,15 (m, 9H), 1,23 - 1,27 (m, 1H), 1,66 - 1,70 (m, 2H), 3,71 - 3,84 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 373/375; R<sub>t</sub> = 1,78 min (patrón de isótopos de Br).

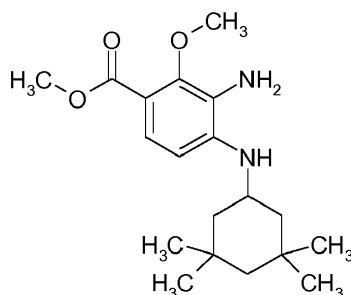
Etapa 2: 3-amino-2-fluoro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo

Una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina (2,08 g, 5,57 mmoles) de la etapa 1 en metanol (56 ml) se introdujo en un autoclave de acero bajo una atmósfera de argón. Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) (CAS n° [95464-05-4]; 0,200 eq., 910 mg, 1,11 mmoles) y acetato potásico (4,00 eq., 2,19 g, 22,3 mmoles) y la mezcla se purgó 3 veces con monóxido de carbono. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20°C bajo una presión de monóxido de carbono de aprox. 12,6 bar. El autoclave se sometió nuevamente a vacío y después se aplicó una presión de monóxido de carbono de aprox. 12 bar y la mezcla se calentó a 100°C durante 21 h, rindiendo una presión máxima de aprox. 13,3 bar. La reacción se enfrió hasta la ta, se liberó la presión y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el éster deseado (805 mg, 44%).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,97 - 1,10 (m, 9H), 1,25 - 1,29 (m, 1H), 1,70 - 1,74 (m, 2H), 3,58 - 3,68 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,64 (br. s., 2H), 5,22 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,11 (t, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 323, R<sub>T</sub> = 1,51 min.

Intermediario 1-28

metil 3-amino-2-metoxi-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato

5

Etapa 1: 4-bromo-3-metoxi-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina

10 Se trató 4-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina (preparada en la etapa 1 de intermediario 1-27, 3,50 g, 9,38 mmoles) con una solución de metanolato sódico en metanol (CAS nº [124-41-4], 18 eq., 38 ml de una solución al 30% en peso) y se agitó a ta durante la noche. La suspensión se introdujo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se separaron las fases y la capa orgánica se concentró al vacío.

El material obtenido (3,44 g, 93%) se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-EM (IEP+):  $[M + H]^+ = 385/387$ ;  $R_t = 1,79$  min (patrón de isótopos de Br).

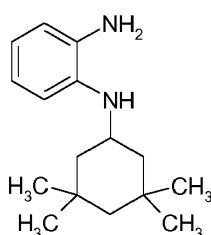
15

Etapa 2: 3-amino-2-metoxi-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo

20 Análogamente a la etapa 2 del intermediario 1-27: Se hizo reaccionar 4-bromo-3-metoxi-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina (3,44 g, 8,75 mmoles) de la etapa 1 con complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloruro de paladio (II) (CAS nº. [95464-05-4]; 0,2 eq., 1,43 g, 1,75 mmoles) y acetato potásico (4,00 eq., 3,44 g, 35,0 mmoles) en metanol (110 ml) en un autoclave de acero bajo una presión de monóxido de carbono de aprox. 16 bar a 100°C durante 22 h, rindiendo una presión máxima de aprox. 18 bar. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el éster deseado (1,20 g, 39%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,97 - 1,09 (m, 9H), 1,25 - 1,29 (m, 1H), 1,71 - 1,75 (m, 2H), 3,55 - 3,65 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 4,48 (br. s., 2H), 4,97 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

UPLC-EM (IEP+):  $[M+H]^+ = 335$ ,  $R_t = 1,52$  min.

Intermediario 1-2930 N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benzeno-1,2-diamina

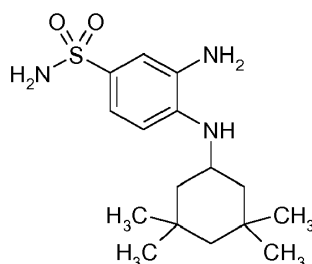
35 Se sintetizó intermediario 1-29 análogamente al intermediario 1-1 y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 0,89 (s, 6 H), 0,91-1,3 (m, 4H), 1,07 (s, 6 H), 1,73 (br. d, 2H), 3,41-3,56 (m, 1H), 4,00 (br. d, 1H), 4,44 (s, 2 H), 6,31-6,54 (m, 4H). CL-EM (método B):  $R_t = 1,50$  min; ES (EP+, M+1): 247.

Intermediario 1-30

40

3-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]bencenosulfonamida



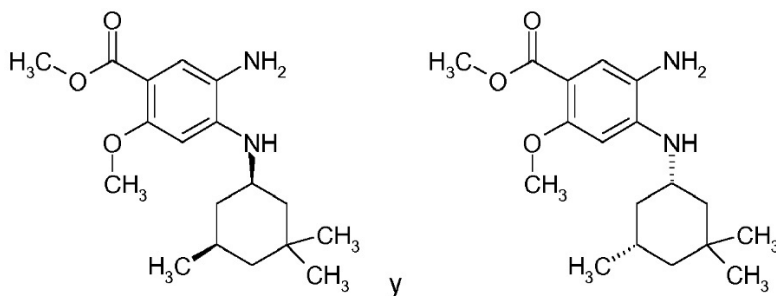
5 Se sintetizó intermediario 1-30 análogamente al intermediario 1-1 y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,90 (s, 6H), 0,91-1,3 (m, 4H), 1,09 (s, 6H), 1,73 (br. d, 2H), 3,60 (mc, 1 H), 4,66 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,79 (s, 2H) 6,95 (m, 2H).

CL-EM: R<sub>t</sub> = 1,23 min; ES (EP+, M+1): 326.

#### 10 Intermediario 1-31

(±) 5-amino-2-metoxi-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo



15 Etapa 1: (±) 2-fluoro-5-nitro-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 4-fluoro-5-nitro-2-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

20 Una solución de 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de metilo (CAS n° [125568-71-0]; 15,7 g, 72,3 mmoles) en acetonitrilo (360 ml) se trató con trietilamina (1,30 eq., 13,1 ml, 94,0 mmoles) y 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente; 1,40 eq., 14,3 g, 101 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se ajustó el pH de la mezcla a pH 3 mediante la adición de HCl acuoso (2 M). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, solución hipersalina, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando una mezcla de (±) 2-fluoro-5-nitro-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 4-fluoro-5-nitro-2-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (aprox. 78:22, 33,5 g, cuant.). El material (que contenía cantidades menores de los productos trans correspondientes) se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 339; R<sub>t</sub> = 1,72 / 1,76 min.

30 Etapa 2: (±) 2-metoxi-5-nitro-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

35 Análogamente a la etapa 1 del intermediario 1-28: una mezcla enfriada con hielo de (±) 2-fluoro-5-nitro-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo y (±) 4-fluoro-5-nitro-2-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (ca 78:22; 7,00 g, 16,5 mmoles) de la etapa 1 en metanol (15 ml) se trató lentamente con una solución de metanolato sódico en metanol (CAS n° [124-41-4]; 10 eq., 38 ml de una solución al 30% en peso) y se agitó a 0°C durante 1 hora. La suspensión se introdujo en acetato de etilo y se lavó con agua. Se separaron las fases, se secó la capa orgánica con sulfato sódico y se concentró al vacío. El material obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (2,9 g, 50%) en forma de diastereómero cis racémico.

40 UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 351, R<sub>t</sub> = 1,57 min.

Etapa 3: (±) 5-amino-2-metoxi-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo

45 Análogamente a la etapa 2 del intermediario 1-19: (±) 2-metoxi-5-nitro-4-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}benzoato de metilo (2,07 g, 5,26 mmoles) de la etapa 2 se hidrogenó con Pd/C (al 10t% en peso; 0,250 eq., 140 mg, 1,31 mmoles) y gas hidrógeno en acetato de etilo (80 ml) a ta durante la noche, proporcionando el compuesto del título (1,9 g, cuant.) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

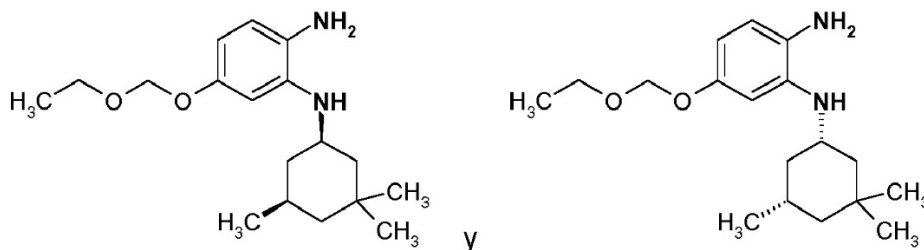
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,73 - 0,82 (m, 2H), 0,90 (d, 3H), 0,93 - 0,99 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 1,36 - 1,39 (m, 1H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 3,47 - 3,58 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,29 (br. s., 2H), 4,91 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 321; R<sub>t</sub> = 1,26 min (método E).

5

#### Intermediario 1-32

(±) 4-(etoximetoxi)-N2-[(cis)3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina



10

#### Etapa 1: 4-(etoximetoxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno

Se agitaron 3 g (19 mmoles) de 3-fluoro-4-nitrofenol (disponible comercialmente, CAS-RN: 394-41-2), 2,16 g (23 mmoles) (clorometoxi)etano (disponible comercialmente, CAS-RN: 3188-13-4) y carbonato potásico (3,4 g, 25 mmoles) en 50 ml de DMF a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (50 ml) y diclorometano (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). Tras el secado (sulfato sódico), se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, rindiendo 3,1 g (75%) del compuesto del título, RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,73 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 8,08 (t, 1H).

15

20

#### Etapa 2: (±) 5-(etoximetoxi)-2-nitro-N-[(cis)3,3,5-trimetilciclohexil]anilina

Se introdujo 1 g (4,64 mmoles) de 4-(etoximetoxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno, etapa 1, y 0,65 g (4,64 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente, CAS-RN: 15901-42-5) en 55 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 0,7 g (5,1 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). Tras secar (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 1,56 g (100%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente. UPLC-EM (Método A): R<sub>t</sub> = 1,71 min; m/z = 337 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30

#### Etapa 3: (±) 4-(etoximetoxi)-N2-[(cis)3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina

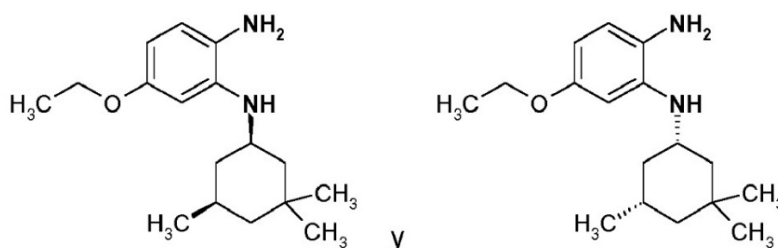
Se disolvieron 1,9 g (5,64 mmoles) de (±) 5-(etoximetoxi)-2-nitro-N-[(cis)3,3,5-trimetilciclohexil]anilina en acetato de etilo (85 ml). Tras la adición de 0,1 g (0,1 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 1,39 g (80%) del compuesto deseado. RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,85 - 1,00 (m, 10H), 1,12 (t, 3H), 1,31 - 1,38 (m, 1H), 1,63 - 1,75 (m, 2H), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 3,26 - 3,38 (m, 1H), 3,61 (q, 2H), 4,06 - 4,14 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,02 - 6,08 (m, 1H), 6,15 - 6,19 (m, 1H), 6,41 (d, 1H). UPLC-EM (Método B): R<sub>t</sub> = 1,47 min; m/z = 307 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

#### Intermediario 1-34

(±) 4-etoxi-N2-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina



50

Etapa 1: ( $\pm$ ) 5-etoxi-2-nitro-*N*-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]anilina

Se introdujeron 2 g (10,8 mmoles) de 4-etoxi-2-fluoro-1-nitrobenceno (CAS-RN: 28987-48-6) y 1,52 g (10,8 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamine (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente, CAS-RN: 15901-42-5) en 90 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 1,6 g (11,8 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 96 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (100 ml) y solución hipersalina (100 ml). Tras secar (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 3,31 g (100%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

UPLC-EM (Método C):  $R_t = 1,72$  min;  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>

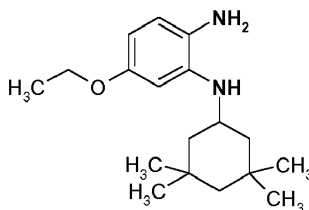
Etapa 2: ( $\pm$ ) 4-etoxi-*N*2-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina

Se disolvieron 3,3 g (10,9 mmoles) de ( $\pm$ ) 5-Etoxi-2-nitro-*N*-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]anilina en acetato de etilo (164 ml). Tras la adición de 0,22 g (2,1 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 2,64 g (87%) del compuesto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,85 - 1,00 (m, 10H), 1,25 (t, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,84 (q, 2H), 3,97 - 4,09 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 5,92 - 5,97 (m, 1H), 6,01 - 6,05 (m, 1H), 6,43 (d, 1H). UPLC-EM (método B):  $R_t = 1,48$  min;  $m/z = 277$  (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 1-35

4-etoxi-*N*2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno-1,2-diamina

Etapa 1: 5-etoxi-2-nitro-*N*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina

Se introdujo 1 g (5,4 mmoles) de 4-etoxi-2-fluoro-1-nitrobenceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 28987-48-6) y 0,84 g (5,4 mmoles) de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanamine (disponible comercialmente, CAS-RN: 32939-18-7) en 64 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 0,8 g (5,9 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 96 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (100 ml) y solución hipersalina (100 ml). Tras secar (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 1,73 g (100%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

UPLC-EM (Método C):  $R_t = 1,75$  min;  $m/z = 321$  (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: 4-etoxi-*N*2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno-1,2-diamina

Se disolvieron 2,3 g (2,31 mmoles) de 5-etoxi-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexil)anilina en acetato de etilo (108 ml). Tras la adición de 0,15 g (1,4 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. La evaporación del filtrado proporcionó 1,78 g (85%) del producto deseado.

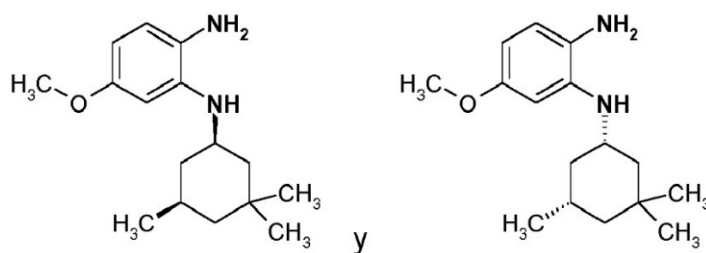
RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,91 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 2H), 3,37 - 3,52 (m, 1H), 3,85 (q, 2H), 3,98 - 4,14 (m, 3H), 5,92 - 5,97 (m, 1H), 6,01 - 6,06 (m, 1H), 6,43 (d, 1H).

UPLC-EM (método C):  $R_t = 1,22$  min;  $m/z = 291$  (M+H)<sup>+</sup>.

Intermediario 1-36

( $\pm$ ) 4-metoxi-*N*2-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina





Etapa 1: (±) 5-metoxi-2-nitro-N-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]anilina

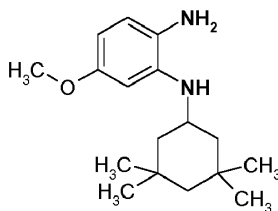
- 5 Se introdujeron 2 g (11,7 mmoles) de 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 446-38-8) y 2,1 g (15,1 mmoles) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente, CAS-RN: 15901-42-5) en 130 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 2,26 g (16,3 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 40 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica.
- 10 La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (100 ml) y solución hipersalina (100 ml). Tras secar (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 3,42 g (100%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.  
UPLC-EM (Método D):  $R_t = 1,65$  min;  $m/z = 293$  (M+H)<sup>+</sup>

15 Etapa 2: (±) 4-metoxi-N2-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina

- Se disolvieron 3,8 g (13 mmoles) de (±) 5-Metoxi-2-nitro-N-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]anilina en acetato de etilo (196 ml). Tras la adición de 0,27 g (2,5 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 2,64 g (77%) del compuesto deseado.
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,85 - 1,01 (m, 10H), 1,32 - 1,39 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 2H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,99 - 4,05 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 5,93 - 5,99 (m, 1H), 6,02 - 6,06 (m, 1H), 6,44 (d, 1H).
- 25 UPLC-EM (método D):  $R_t = 1,42$  min;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

Intermediario 1-37

30 4-metoxi-N2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno-1,2-diamina



Etapa 1: 5-metoxi-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina

- 35 Se introdujeron 2 g (11,6 mmoles) de 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 446-38-8) y 2,35 g (15,2 mmoles) de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanamina (disponible comercialmente, CAS-RN: 32939-18-7) en 100 ml de tetrahidrofurano. Tras la adición de 2,26 g (16 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 40 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras agitación vigorosa durante 15', se separó la fase orgánica.
- 40 La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua (100 ml) y solución hipersalina (100 ml). Tras secar (sulfato sódico), se evaporó el solvente, rindiendo 3,58 g (100%) del compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.  
UPLC-EM (método D):  $R_t = 1,69$  min;  $m/z = 307$  (M+H)<sup>+</sup>

45 Etapa 2: 4-metoxi-N2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)benceno-1,2-diamina

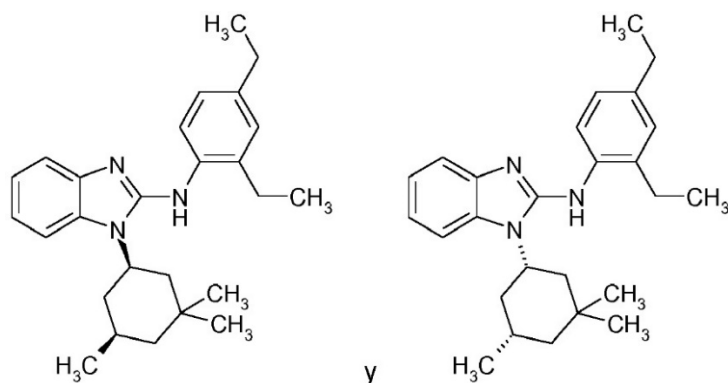
- Se disolvieron 3,58 g (11,6 mmoles) de 5-metoxi-2-nitro-N-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)anilina en acetato de etilo (192 ml). Tras la adición de 0,26 g (2,5 mmoles) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador mediante filtración con un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. La evaporación del filtrado proporcionó 3,22 g (100%) de compuesto del título.
- 50

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,23 - 1,29 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,98 - 4,06 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 5,94 - 5,98 (m, 1H), 6,03 - 6,06 (m, 1H), 6,45 (d, 1H).  
UPLC-EM (método D): R<sub>t</sub> = 1,46 min; m/z = 277 (M+H)<sup>+</sup>

## 5 Ejemplos

### Ejemplo 2-1

#### (±) *N*-(2,4-dietilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina



Se disolvieron 250 mg (1,08 mmoles) de (±) *N*'-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina (intermediario 1-5) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 206 mg (0,11 mmoles) de 2,4-dietil-1-isotiocianatobenceno y 337 μl (2,15 mmoles) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 24 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato sódico, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo), rindiendo 264 mg (56%) del producto deseado.

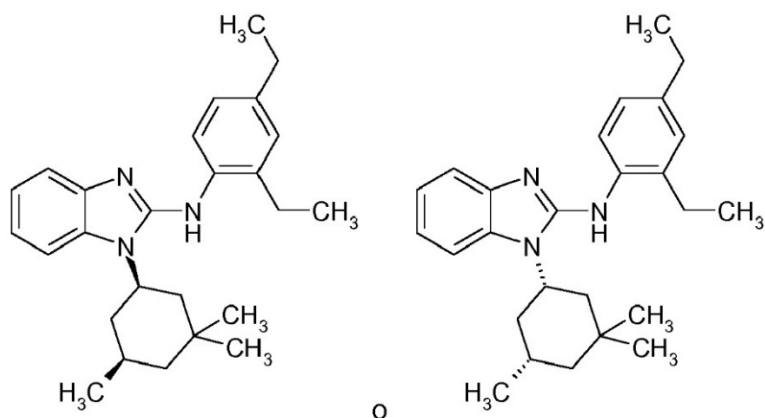
UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,22 min.

EM (IEPpos): m/z=390,5 (M+H)<sup>+</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,74 (s, 3 H), 0,88 - 1,01 (m, 7 H), 1,17 - 1,46 (m, 8 H), 1,48 - 1,75 (m, 3 H), 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,52 - 2,77 (m, 4 H), 4,09 - 4,35 (m, 1 H), 5,99 (br. s., 1 H), 6,92 - 7,26 (m, 5 H), 7,37 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H).

#### Ejemplo 2-1-1

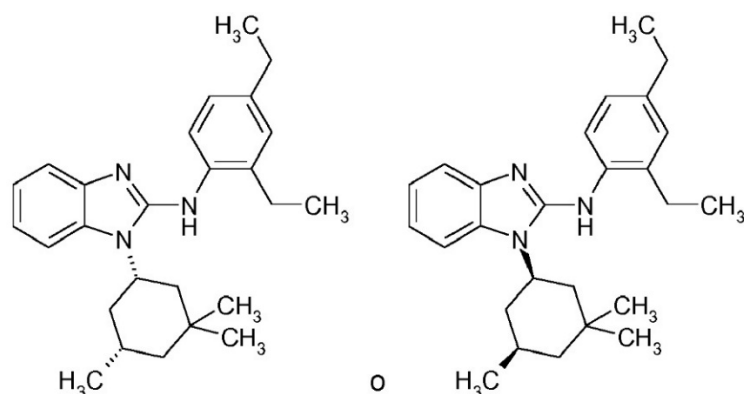
##### *N*-(2,4-dietilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero A



El compuesto racémico (±) *N*-(2,4-dietilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-1; 78 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 78 mg in 3 x 0,3 ml (acetona/acetato de etilo); solvente: dióxido de carbono, 2-propanol, dietilamina (75:25:0,4); caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 30 mg de compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 2,5 - 4,0 min) y 30 mg de enantiómero B, descrito en el Ejemplo 2-1-2.

#### Ejemplo 2-1-2

##### *N*-(2,4-dietilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero B

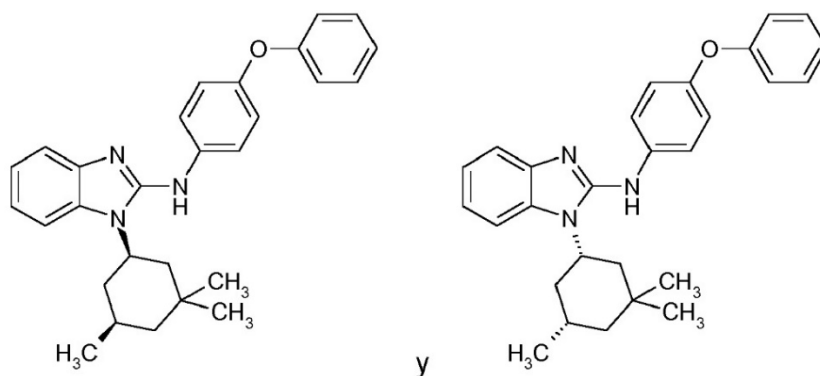


El compuesto racémico ( $\pm$ ) *N*-(2,4-diethylfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-1; 78 mg) se separó mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak IA, 5  $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 78 mg in 3 x 0,3 ml (acetona/acetato de etilo); solvente: dióxido de carbono, 2-propanol, dietilamina (75:25:0,4); caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 30 mg de compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención:

4,5 - 5,5 min, y 30 mg de enantiómero A, descrito en el Ejemplo 2-1-1.

#### Ejemplo 2-2

( $\pm$ ) *N*-(4-fenoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina



Análogamente al Ejemplo 2-1: se calentaron 72 mg (0,31 mmoles) de ( $\pm$ ) *N*'-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina (intermediario 1-5), 70 mg (0,31 mmoles) de 1-isotiocianato-4-fenoxibenceno y 97  $\mu$ l (0,62 mmoles) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 10 ml de tetrahidrofurano, durante 14 horas a 70°C, obteniendo 93 mg (71%) del producto deseado después de la cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo).

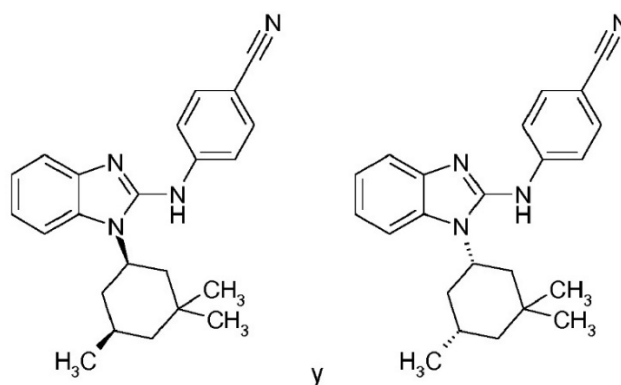
UPLC-EM:  $R_t$  = 1,21 min.

EM (IEPpos):  $m/z$  = 424,5 (M+H)<sup>+</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,92 - 1,07 (m, 10 H), 1,48 (d, 1 H), 1,62 (d, 1 H), 1,70 - 1,86 (m, 2 H), 1,88 - 2,03 (m, 2 H), 4,23 - 4,46 (m, 1 H), 6,92 - 7,24 (m, 7 H), 7,29 - 7,43 (m, 5 H), 7,58 (d, 1 H).

#### Ejemplo 2-3

( $\pm$ ) (1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il)amino)benzonitrilo



5 Análogamente al Ejemplo 2-1: se calentaron 200 mg (0,86 mmoles) de ( $\pm$ ) *N'*-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benzeno-1,2-diamina (intermediario 1-5), 138 mg (0,86 mmoles) de 4-iso-tiocianatobenzonitrilo y 270  $\mu$ l (1,72 mmoles) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en 10 ml de tetrahidrofurano, durante 24 horas a 70°C, obteniendo 236 mg (76%) del producto deseado después de la cromatografía de columna (hexano/acetato de etilo).

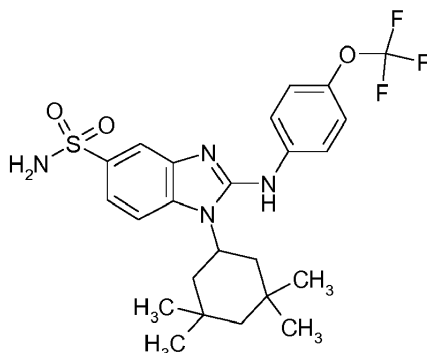
UPLC-EM:  $R_t$ = 1,30 min.

EM (IEPpos):  $m/z$ =357,5 (M+H)<sup>+</sup>.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,93 - 1,00 (m, 7 H), 1,00 - 1,05 (m, 3 H), 1,49 (d, 1 H), 1,63 (d, 1 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,86 - 2,10 (m, 2 H), 4,22 - 4,50 (m, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,51 - 7,65 (m, 3 H).

#### Ejemplo 2-4

15 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonamida

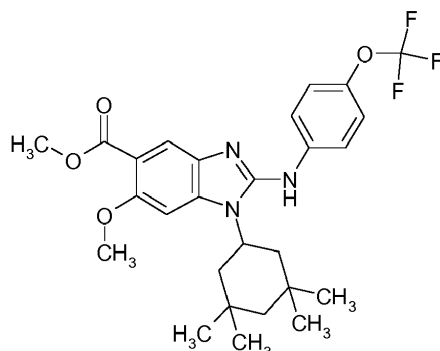


20 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-1, partiendo de 30 mg (0,1 mmoles) de intermediario 1-30, rindiendo 27 mg (57%) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 0,97 (s, 6 H), 1,12 (s, 6 H), 1,20 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 2,04 (t, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,68 - 7,70 (m, 2H), 7,77 (d, 1 H), 7,79 (d, 1H), 9,17 (s, 1 H). CL-EM:  $R_t$ = 1,41 min; ES (EP+, M+1): 511.

25 Ejemplo 2-5

6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[4-(trifluorometoxi)-fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

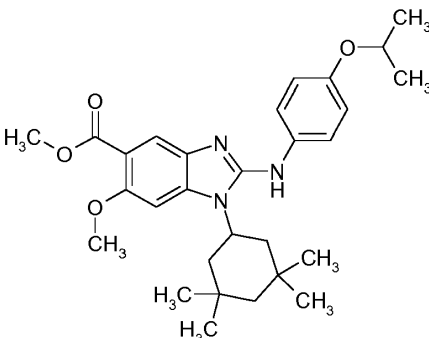
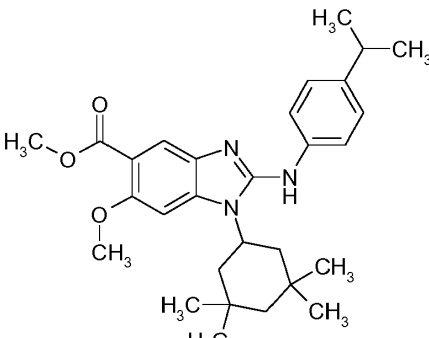


El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-1, partiendo de 0,2 g (0,6 mmoles) de intermediario 1-12, rindiendo 0,25 g (78%) del producto deseado.

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,98 (s, 6 H), 1,08 (s, 6 H), 1,19 - 1,40 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 2,02 (t, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,54 - 4,67 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,70 (s, 1H), 8,99 (s, 1 H). CL-EM (método B): R<sub>t</sub> = 1,60 min; MS (EP+, M+1) 520.

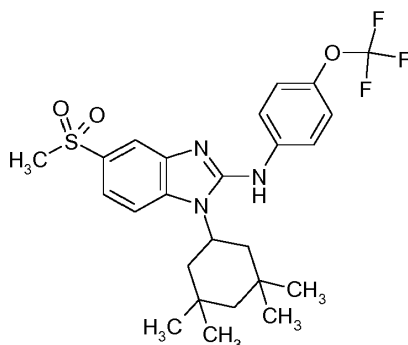
10 Los ejemplos en la Tabla 2 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-1, partiendo de 5-amino-2-metoxi-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-12) y los isotiocianatos disponibles comercialmente correspondientes.

Tabla 2

Ejemplo/nombre de isotiocianato utilizado	Estructura/Nombre	Datos analíticos
2-140 1-isotiocianato-4-(propán-2-iloxi)benzoceno		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,99 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,21 - 1,29 (m, 8H), 1,52 - 1,59 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,48 - 4,64 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 8,56 (br. s., 1H), [M + H] <sup>+</sup> = 494; R <sub>t</sub> = 1,58 min (método F).
	6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-141 1-isotiocianato-4-(propán-2-il)benzoceno		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,19 (d, 6H), 1,52 - 1,58 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,67 (br. s., 1H).
	6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo	[M + H] <sup>+</sup> = 478; R <sub>t</sub> = 1,67 min (método F).

15 Ejemplo 2-6

5-(metilsulfonyl)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-N-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1H-bencimidazol-2-amina



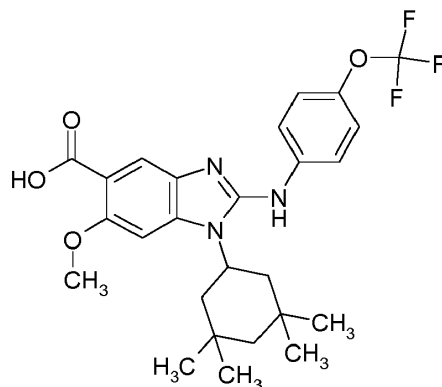
El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-1, partiendo de 0,1 g (0,3 mmoles) de intermediario 1-13, rindiendo 0,1 g (62%) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,98 (s, 6 H), 1,13 (s, 6 H), 1,20 - 1,42 (m, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 2,06 (t, 2 H), 4,69 (m, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 2H), 7,82-7,88 (m, 2 H), 9,22 (s, 1 H).

CL-EM: R<sub>t</sub> = 1,52 min; ES (EP+, M+1): 510.

#### Ejemplo 2-7

#### Ácido 6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

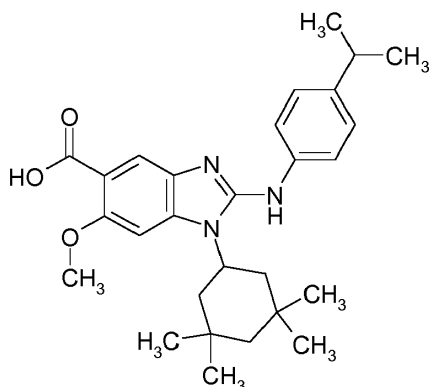


A una solución de 6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluoro-metoxi)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-5, 100 mg, 0,19 mmoles) en dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa de LiOH (1 M, 2 eq., 0,385 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. La mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Después se realizó la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se suspendió en diclorometano, se separó el precipitado mediante filtración y seguidamente se secó. El producto residual contenido en el filtrado se purificó mediante HPLC-cromatografía. Se obtuvieron 76 mg (77%) globalmente.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,98 (s, 6 H), 1,08 (s, 6 H), 1,20 - 1,38 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 2,02 (t, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,60 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 7,54 - 7,60 (m, 2 H), 7,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1 H); 12,18 (br. s., 1 H). CL-EM: R<sub>t</sub> = 1,41 min; EM (EP+, M+1) 506; EM (EP-, M-1) 504.

#### Ejemplo 2-142

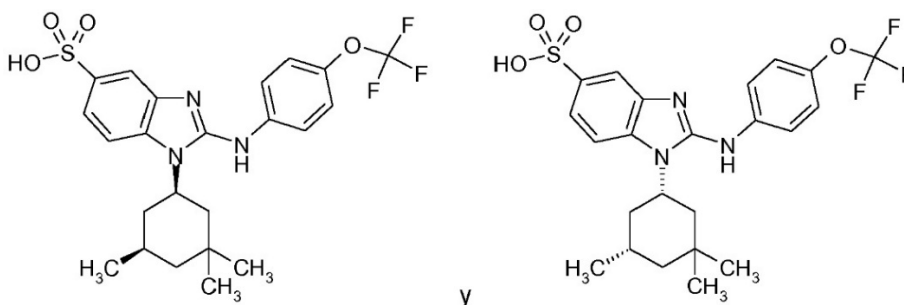
#### Ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- 5 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-141, 76 mg, 0,16 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 19 mg, 0,80 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 4 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título en bruto (70 mg, 94%) que no se purificó adicionalmente.
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,19 (d, 6H), 1,51 - 1,59 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,80 - 2,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,69 (br. s., 1H), 12,14 (br. s., 1H). UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 464, R<sub>T</sub> = 1,33 min.

#### Ejemplo 2-10

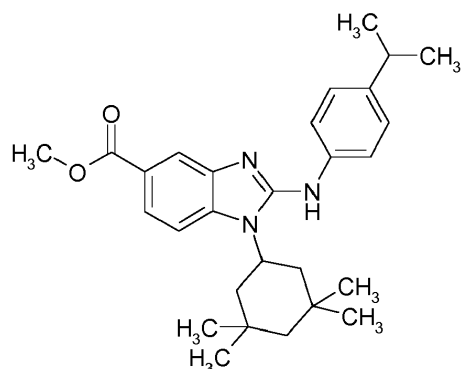
- 15 Ácido (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfónico



- 20 A cloruro de (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonil (intermediario 1-16; 70 mg, 0,14 mmoles) se añadió dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h y se formó una solución. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante HPLC-cromatografía, rindiendo 42 mg (62%) del producto deseado.
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,97 (d, 3 H), 1,03 (d, 6 H), 1,12 - 1,25 (m, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,59 - 1,92 (br. m, 3 H), 1,94 - 2,02 (m, 1H); 2,10 (t, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 3 H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 7,81 (d, 1 H), 10,51 (br. s., 1 H). CL-EM (método C): R<sub>T</sub> = 1,12 min; ES (EP+, M+1): 498; EM (EP-, M-1): 496.

#### Ejemplo 2-11

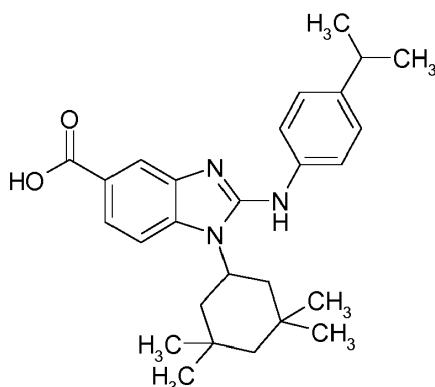
- 30 2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-1, partiendo de 200 mg (0,657 mmoles) de metil-3-amino-4-  
 5 {[3,3,5,5-tetrametilciclohexil]amino}benzoato (intermediario 1-17). Se obtuvieron 250 mg (81%) del producto deseado.  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,96 (s, 6 H), 1,09 (s, 6 H), 1,19 - (d, 6 H), 1,24 - 1,36 (m, 2 H), 1,53 - 1,57  
 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,85 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,53 - 4,72 (m, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,65 (d, 2  
 H), 7,89 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H).  
 EM: (EP+, M+1): 448.

#### 10 Ejemplo 2-12

#### Ácido 2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

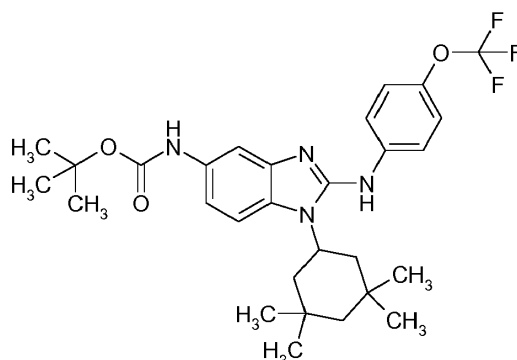


15 A una solución de 2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de  
 metilo (Ejemplo 2-11, 250 mg, 0,6 mmoles) en dioxano (3 ml) se añadió agua (1 ml) e hidróxido de litio (27 mg, 1,12  
 20 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. Se eliminó el  
 dioxano seguido de la adición de agua. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 4 mediante la adición de HCl 1 M. A  
 continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se separó el precipitado mediante filtración, se  
 lavó con agua y después se secó. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento de 77% (186 mg).  
 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0,97 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H), 1,14 - 1,40 (m, 8 H), 1,50-1,62 (m, 2 H), 2,04 (t, 2 H), 2,79 -  
 2,93 (m, 1 H), 4,51 - 4,75 (m, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,65-7,72 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 9,02 - 9,27 (br. 1 H),  
 25 12,48 - 12,70 (br. 1 H).  
 EM: (EP+, M+1): 434.

#### Ejemplo 2-13

#### [1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo





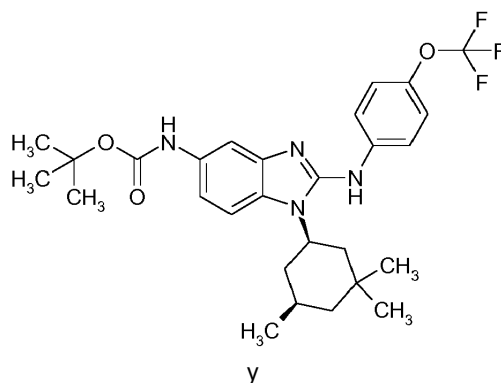
5 Una solución de {3-amino-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]fenil}carbamato de terc-butilo (intermediario 1-19, 680 mg, 1,88 mmoles) en THF (18 ml) se trató con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS nº [64285-95-6], 1,00 eq., 412 mg, 1,88 mmoles) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 475 mg, 589 µl, 3,76 mmoles) y se agitó a 70°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se introdujo el residuo en diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua (dos veces), solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite marrón obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (1,01 g, 82%).

10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,23 - 1,33 (m, 2H), 1,48 - 1,54 (m, 11H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (br. s., 1H), 7,60 - 7,63 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 9,09 (br. s., 1H).

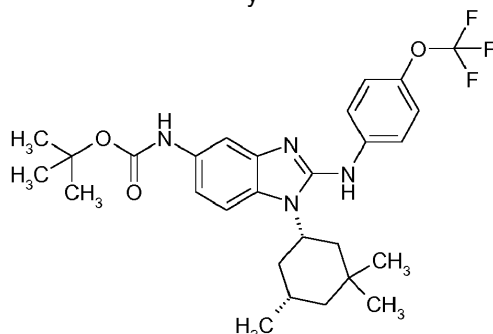
15 UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 547, R<sub>T</sub> = 1,39 min

#### Ejemplo 2-14

#### (±) (2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de terc-butilo



20



25 Análogamente al Ejemplo 2-13: Se hizo reaccionar (±)(3-amino-4-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino)fenil}carbamato de terc-butilo (intermediario 1-20; 3,76 g, 10,8 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS nº [64285-95-6]; 1,00 eq., 2,37 g, 10,8 mmoles) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 2,73 g, 3,39 ml, 21,6 mmoles) en THF (105 ml) a 70°C durante 20 h, proporcionando, tras la purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (5,48 g, 87%) en forma de diastereómero cis racémico.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,95 - 0,97 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 1,07 (t, 1H), 1,37 - 1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 2,02 (t, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,77 - 7,81 (m, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,08 (br. s., 1H).  
UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 533, R<sub>T</sub> = 1,37 min.

5 Los enantiómeros del material racémico del Ejemplo 2-14 se separaron mediante HPCL preparativa quiral (sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IE 5µm 250x20 mm; Solvente: CO<sub>2</sub>/2-propanol 77/23; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; solución: 121 mg/ml de metanol/etanol 3:1; inyección: 151 x 0,27 ml; Detección: UV 254 nm) y se caracterizaron analíticamente mediante HPLC quiral (sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Module; Columna: Chiralpak IE 5µm 100x4,6 mm; Solvente: CO<sub>2</sub>/ 2-propanol 77/23; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar; temperatura: 37,5°C; solución: 1,0 mg/ml de EtOH/MeOH (1:1); Inyección: 10,0 µl; Detección: DAD 254 nm):

15 Ejemplo 2-14-1

(2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo, enantiómero A

20 R<sub>t</sub> = 2,48 min.

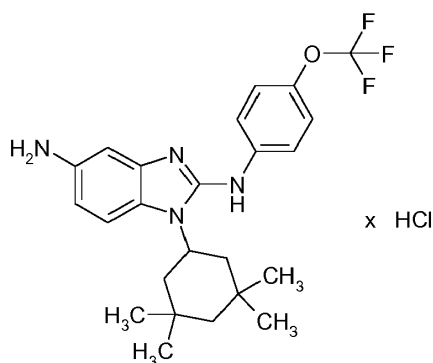
Ejemplo 2-14-2

(2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo, enantiómero B

25 R<sub>t</sub> = 3,71 min.

Ejemplo 2-15

30 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-N<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina, sal con ácido clorhídrico

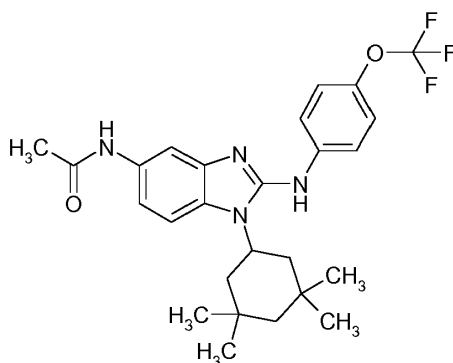


35 Una solución de [1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 2-13, 125 mg, 0,229 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató a 0°C con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10,0 eq., 0,572 ml, 2,29 mmoles) y se calentó hasta la ta bajo agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico; se separó mediante filtración el precipitado formado y se lavó con éter dietílico. El sólido obtenido se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (97 mg, 83%).

40 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,00 (s, 6H), 1,16 (s, 6H), 1,27 (d, 1H), 1,39 (d, 1H), 1,68 - 1,71 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 1H), 7,07 - 7,09 (m, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,49 - 7,51 (m, 2H), 7,65 - 7,69 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 10,71 (br. s., 1H).  
UPLC-EM (IEP+): [M - Cl]<sup>+</sup> = 447; R<sub>t</sub> = 1,18 min.

45 Ejemplo 2-16

N-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Una suspensión de hidrocloreto de 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (Ejemplo 2-15, 88 mg, 0,16 mmoles) en THF (1 ml) se trató con cloruro de acetilo (1,2 eq., 13  $\mu$ l, 0,19 mmoles) y trietilamina (2,0 eq., 44  $\mu$ l, 0,31 mmoles) y se agitó a la ta durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua (2 ml) y acetato de etilo (4 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (34 mg, 44%).  
 5 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H), 1,98 - 2,06 (m, 5H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,75 (br. s., 1H), 8,92 (s, 1H), 9,78 (br. s., 1H).  
 10 UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 489, R<sub>T</sub> = 1,24 min.

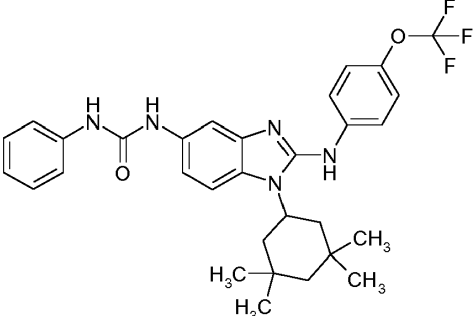
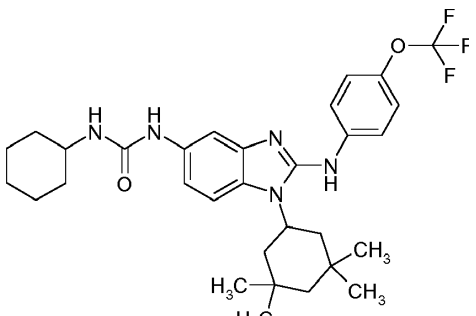
Los ejemplos en la Tabla 3 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-16, partiendo del Ejemplo 2-15 y los electrófilos disponibles comercialmente correspondientes.

15

Tabla 3

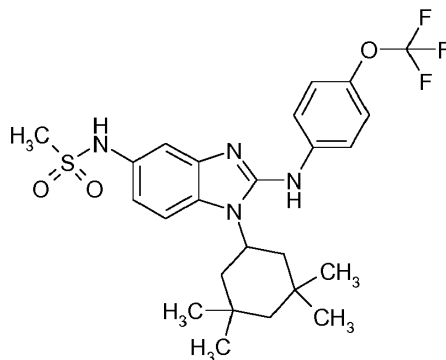
Ejemplo/CAS n° de electrófilo utilizado	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H	UPLC-EM (IEP+)
2-17 [38870-89-2]		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,23 - 1,35 (m, 2H), 1,52 - 1,56 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 519, R <sub>T</sub> = 1,28 min.
2-18		(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,23 - 1,34 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (br. s., 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,41 (br. s., 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 505, R <sub>T</sub> = 1,28 min.

Tabla 3 (continuación)

[79-22-1]			
	[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbamato de metilo		
2-19 [103-71-9]		(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,53 - 1,56 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,92 - 9,97 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 4H), 7,44 - 7,49 (m, 3H), 7,55 - 7,64 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,93 (br. s., 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 566, R <sub>T</sub> = 1,32 min.
	1-fenil-3-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]urea		
2-20 [3173-53-3]		(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,13 - 1,37 (m, 7H), 1,51 - 1,54 (m, 3H), 1,64 - 1,70 (m, 2H), 1,79 - 1,82 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 572, R <sub>T</sub> = 1,38 min
	1-ciclohexil-3-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]urea		

5

## Ejemplo 2-21

*N*-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]metanesulfonamida

10

15

Se trató hidrocloreto de 1-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)-*N*<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (Ejemplo 2-15; 88 mg, 0,16 mmoles) con cloruro de metanesulfonilo (1,5 eq., 18 μl, 0,24 mmoles) y piridina (6,0 eq., 76 μL, 0,94 mmoles) y se agitó a la ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml), se separó mediante filtración el precipitado formado y se lavó con agua. Se introdujo el sólido en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico. Se separaron las fases, la fase orgánica se

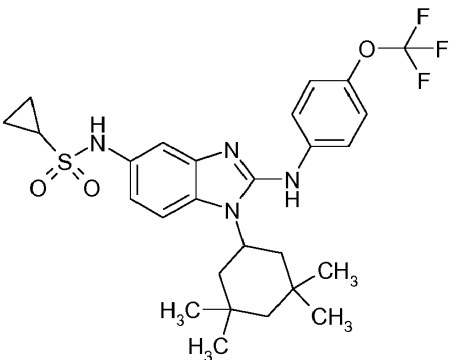
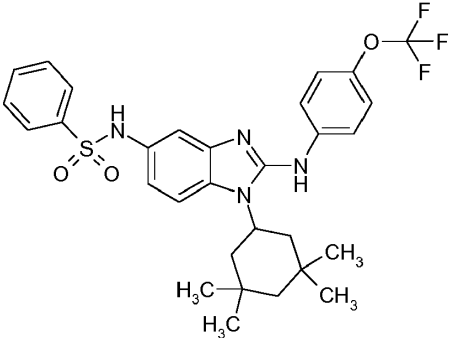
concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (38 mg, 46%).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,24 - 1,35 (m, 2H), 1,52 - 1,56 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 525, R<sub>T</sub> = 1,32 min.

Los ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-21, partiendo del Ejemplo 2-15 y los cloruros de sulfonilo disponibles comercialmente correspondientes.

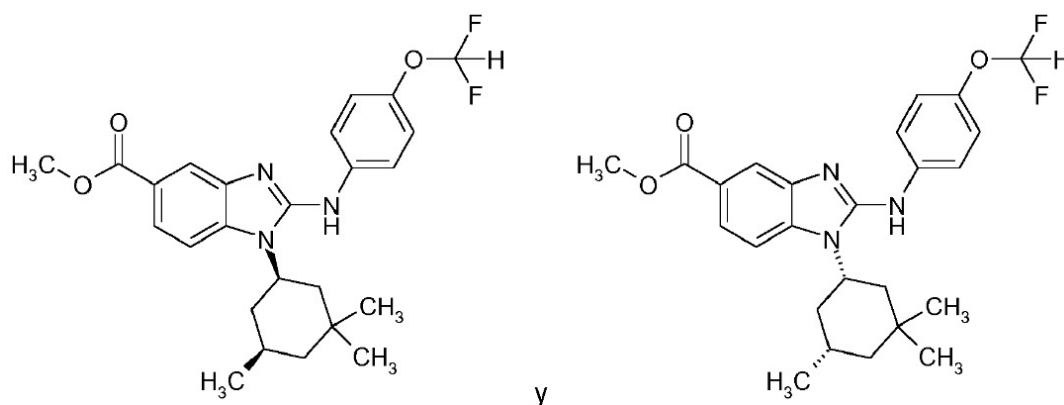
Tabla 4

Ejemplo/CAS nº de electrófilo utilizado	Estructura/Nombre	RMN <sup>1</sup> H	UPLC- EM (IEP+)
2-22 [139631-62-2]		(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,88 - 0,90 (m, 4H), 0,97 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,23 - 1,35 (m, 2H), 1,53 - 1,56 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 551, R <sub>T</sub> = 1,37 min.
	<i>N</i> -[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida		
2-23 [98-09-9]		(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,94 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,20 - 1,32 (m, 2H), 1,47 - 1,51 (m, 2H), 1,95 (t, 2H), 4,52 - 4,61 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 5H), 7,73 - 7,76 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 10,00 (br. s., 1H).	[M+H] <sup>+</sup> = 587, R <sub>T</sub> = 1,45 min.
	<i>N</i> -[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida		

15

## Ejemplo 2-24

(±) 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



Una solución de ( $\pm$ ) 2-cloro-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (intermediario 1-21; 250 mg, 0,747 mmoles) y 4-(difluorometoxi)anilina (3,0 eq., 0,28 ml, 2,2 mmoles) en NMP (0,5 ml) se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y solución hipersalina. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se concentró al vacío y el material obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (231 mg, 67%).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,06 - 1,14 (m, 4H), 1,39 - 1,46 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,87 - 1,90 (m, 2H), 2,06 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 2H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,76 - 7,78 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 458, R<sub>T</sub> = 1,38 min.

Los enantiómeros del material racémico del Ejemplo 2-24 se separaron mediante HPLC preparativa quiral (sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; Columna: Chiralpak IA 5 $\mu$ m 250x20 mm; Solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); Caudal: 20 ml/min; temperatura: ta; solución: 90 mg/ml de DCM/MeOH; Inyección: 6 x 0,35 ml; Detección: UV 254 nm) y se caracterizó analíticamente mediante HPLC quiral (Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IA 3 $\mu$ m 100x4,6 mm; Solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/ml de EtOH/MeOH 1:1; inyección: 5,0  $\mu$ l; detección: DAD 254 nm):

#### Ejemplo 2-24-1

2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A

R<sub>t</sub> = 5,11 min

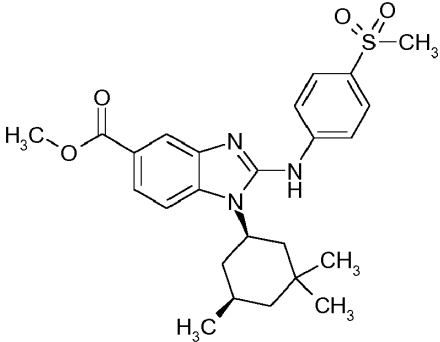
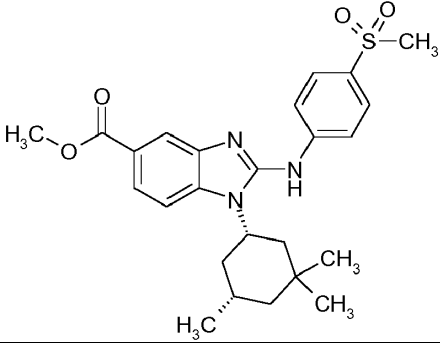
#### Ejemplo 2-24-2

2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B

R<sub>t</sub> = 6,33 min

Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-24, partiendo del Ejemplo 1-21 y la anilina comercialmente disponible correspondiente. Se separaron los enantiómeros y se analizaron según los procedimientos dados.

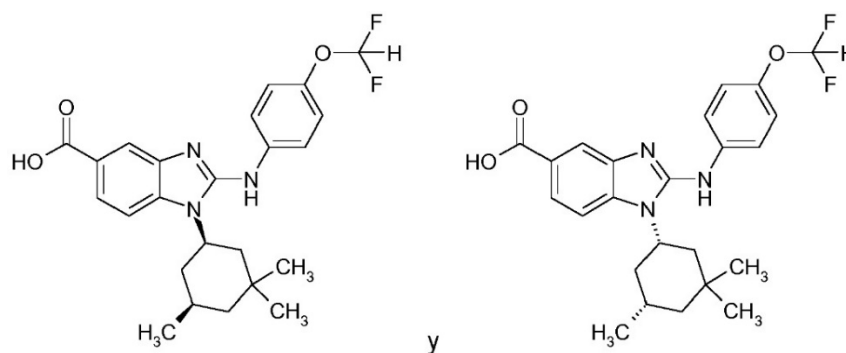
Tabla 5

Ejemplo / CAS nº de anilina utilizada	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-25 [5470-49-5]	 <p style="text-align: center;">y</p>	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,09 - 1,15 (m, 1H), 1,39 - 1,48 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 1H), 1,90 - 1,92 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,70 - 4,78 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,85 - 7,88 (m, 2H), 7,94 - 7,96 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).
		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 470, R <sub>T</sub> = 1,37 min.
	(±) 2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-25-1	2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	Separación: Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xbomba prep. DLA, MWD, Gilson: Manipulador de líquidos 215; columna: Chiralpak IA 5µm 250x30 mm; Solvente: hexano / 2-propanol/dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); Caudal: 45 ml/min; Temperatura: ta; Solución: 104 mg / 2,0 ml de DCM; Inyección: 2 x 1,0 ml; Detección: UV 254 nm
		Análisis: Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IA 3µm 100x4,6 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/ml EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0 µl; Detección: DAD 254 nm
		R <sub>t</sub> = 6,87 min.
2-25-2	2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	R <sub>t</sub> = 9,38 min.

## Ejemplo 2-26

5

Ácido (±) 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Una solución de ( $\pm$ ) 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-24; 40 mg, 0,088 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1,2 ml) se trató con hidróxido de litio (5,0 eq., 10 mg, 0,44 mmoles) y se agitó a 70°C durante 20 h, se enfrió hasta la ta y se continuó la agitación a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se acidificó con solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (pH 4-5) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y solución hipersalina, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido (40 mg, 93%) no se purificó adicionalmente.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,06 - 1,14 (m, 4H), 1,39 - 1,46 (m, 2H), 1,73 - 1,82 (m, 1H), 1,87 - 1,90 (m, 2H), 2,06 (t, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,75 - 7,78 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,05 (br. s., 1H), 12,48 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 444, R<sub>T</sub> = 1,19 min.

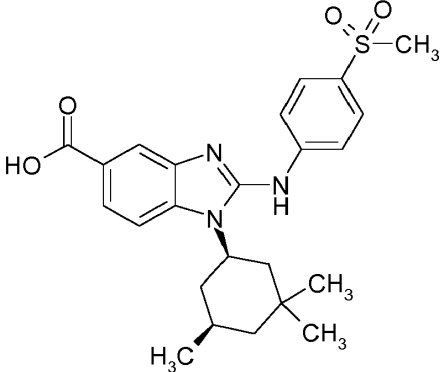
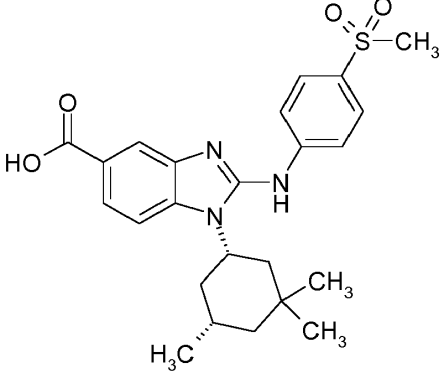
Los ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-26, partiendo de los precursores éster dados.

Tabla 6

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-26-1		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 444, R <sub>T</sub> = 1,20 min.	Ejemplo 2-24-1
	Ácido 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A		

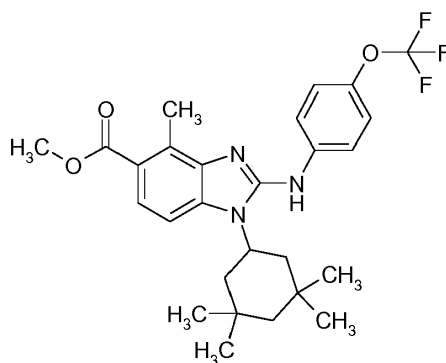


Tabla 6 (continuación)

2-26-2	Ácido 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 444, R <sub>T</sub> = 1,20 min.	Ejemplo 2-24-2
2-27		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,09 - 1,15 (m, 1H), 1,39 - 1,47 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 1H), 1,89 - 1,92 (m, 2H), 2,06 (t, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,86 - 7,88 (m, 2H), 7,93 - 7,95 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 12,56 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 456, R <sub>T</sub> = 1,18 min.	Ejemplo 2-25
	y		
			
	Ácido (±) 2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico		
2-27-1	Ácido 2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 456, R <sub>T</sub> = 1,18 min.	Ejemplo 2-25-1
2-27-2	Ácido 2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 456, R <sub>T</sub> = 1,18 min.	Ejemplo 2-25-2

## Ejemplo 2-28

5

4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

10 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar 3-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-22; 220 mg, 0,691 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benzoato (CAS n° [64285-95-

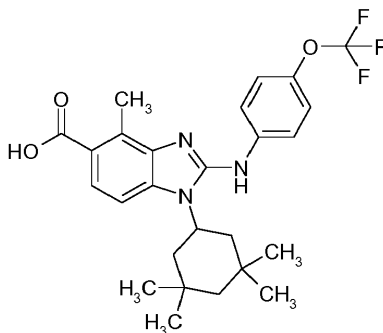
6]; 1,00 eq., 151 mg, 0,691 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 174 mg, 216  $\mu$ l, 1,38 mmoles) en THF (7 ml) a 70°C durante 20 h, proporcionando, después de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (280 mg, 80%).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,24 - 1,35 (m, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 9,09 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 504, R<sub>T</sub> = 1,72 min.

#### Ejemplo 2-29

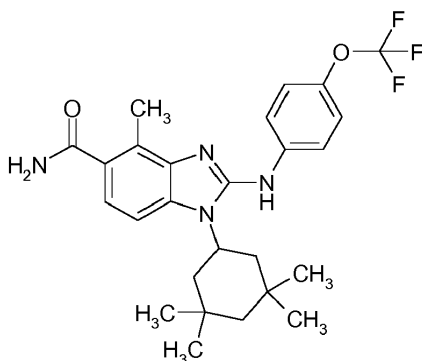
#### Ácido 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico



- 15 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-28; 270 mg, 0,536 mmoles) con hidróxido de litio (10,0 eq., 128 mg, 5,4 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 8 ml) a 70°C durante siete días, proporcionando tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (120 mg, 45%).
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,24 - 1,35 (m, 2H), 1,54 - 1,57 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,68 - 7,71 (m, 2H), 9,06 (s, 1H), 12,38 (br. s., 1H). UPLC-EM (IEP-): [M+H]<sup>+</sup> = 488, R<sub>T</sub> = 1,50 min.

#### Ejemplo 2-30

#### 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



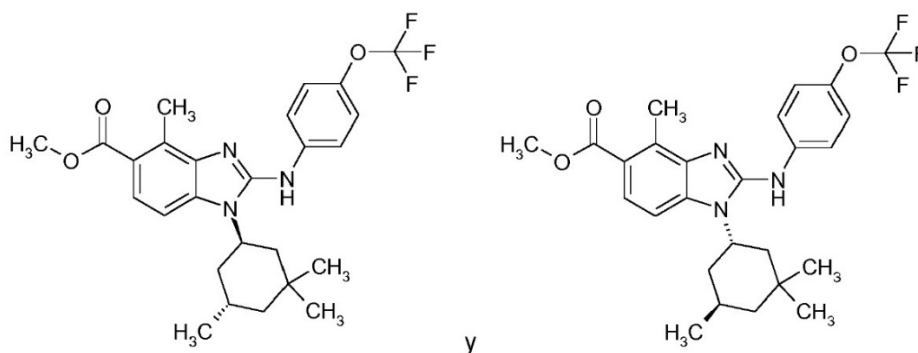
- 30 Una solución de 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-29; 1,2 eq., 15 mg, 0,031 mmoles) en DMF (1 ml) se trató con EDC (1,2 eq., 5,9 mg, 0,031 mmoles) y HOBt (1,2 eq., 4,7 mg, 0,031 mmoles) y se agitó a la ta durante 30 minutos. Se añadió una solución de amonio en 1,4-dioxano (1,00 eq., 51  $\mu$ l de una solución 0,5 M) y se continuó la agitación a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (14 mg, 86%).

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,22 - 1,35 (m, 2H), 1,51 - 1,54 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (br. s., 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

40 UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 489, R<sub>T</sub> = 1,35 min.

#### Ejemplo 2-31

#### (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

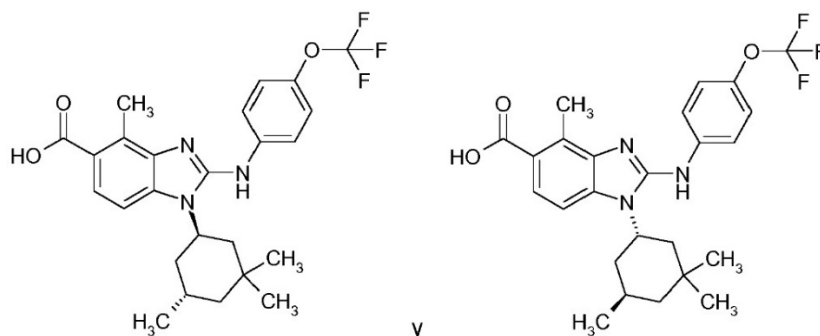


5 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar (±) 3-amino-2-metil-4-[[*(trans)*-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-23; 210 mg, 0,690 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benzeno (CAS nº [64285-95-6]; 1,00 eq., 151 mg, 0,690 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 174 mg, 216 µl, 1,38 mmoles) en THF (7 ml) a 70°C durante 20 h, proporcionando, tras la cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (304 mg, 89%).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 490, R<sub>T</sub> = 1,69 min.

#### 10 Ejemplo 2-32

Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico

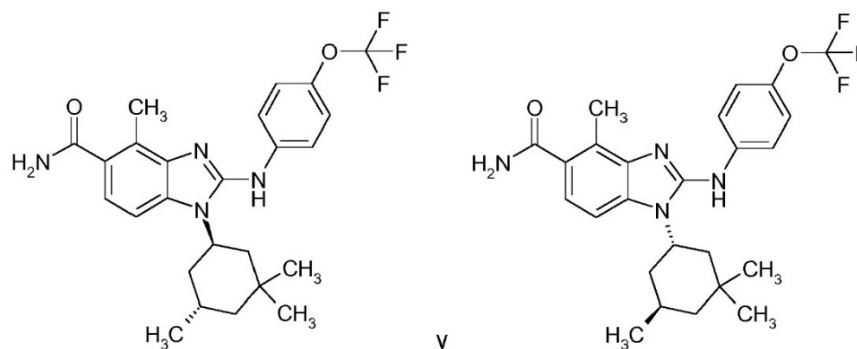


15 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-31; 295 mg, 0,603 mmoles) con hidróxido de litio (10,0 eq., 144 mg, 6,03 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 6 ml) a 90°C durante cinco días, proporcionando tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (131 mg, 45%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,07 - 1,10 (m, 6H), 1,23 - 1,29 (m, 1H), 1,40 - 1,52 (m, 2H), 1,58 - 1,65 (m, 1H), 2,07 - 2,38 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,64 - 4,74 (m, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 9,08 (s, 1H), 12,42 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP-): [M+H]<sup>+</sup> = 474, R<sub>T</sub> = 1,45 min.

#### 25 Ejemplo 2-33

(±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



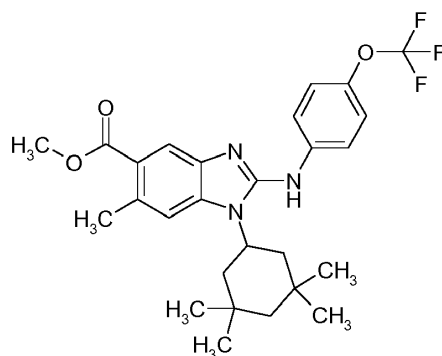
30

Una solución de ácido ( $\pm$ ) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-32; 50 mg, 0,11 mmoles) en THF (1 ml) se trató con HATU (1,2 eq., 48 mg, 0,13 mmoles) y trietilamina (1,2 eq., 13 mg, 18  $\mu$ l, 0,13 mmoles) y se agitó a la ta durante 5 h. Se añadió una solución de amonio en 1,4-dioxano (1,20 eq., 252  $\mu$ l de una solución 0,5 M) y se continuó la agitación a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (45 mg, 86%).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 475, R<sub>T</sub> = 1,27 min.

#### 10 Ejemplo 2-34

6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



15 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar 5-amino-2-metil-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-24; 50 mg, 0,16 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS n° [64285-95-6]; 1,0 eq., 34 mg, 0,16 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,0 eq., 40 mg, 49  $\mu$ l, 0,31 mmoles) a C durante 20 horas, proporcionando, después de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (56 mg, 70%) en forma de un aceite incoloro.

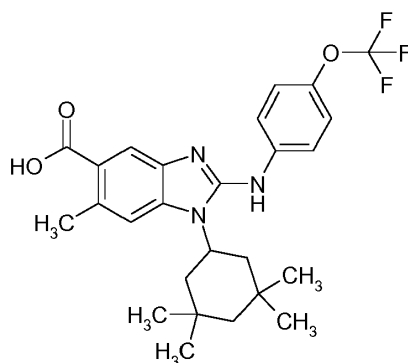
20 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 1,24 - 1,28 (m, 1H), 1,36 - 1,39 (m, 1H), 1,54 - 1,56 (m, 2H), 2,06 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,58 - 4,65 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,65 - 7,67 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 504, R<sub>T</sub> = 1,61 min.

25

#### Ejemplo 2-35

Ácido 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico

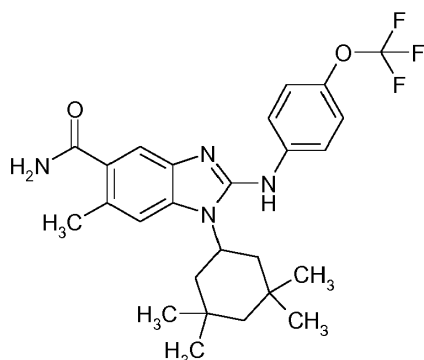


30 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-34, 110 mg, 0,218 mmoles) con hidróxido de litio (6,0 eq., 31 mg, 1,3 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 4,4 ml) a 90°C durante dos días, proporcionando, después de la cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), el compuesto del título (63 mg, 53%).

35 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,24 - 1,28 (m, 1H), 1,34 - 1,39 (m, 1H), 1,53 - 1,56 (m, 2H), 2,06 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 12,34 (br. s., 1H).

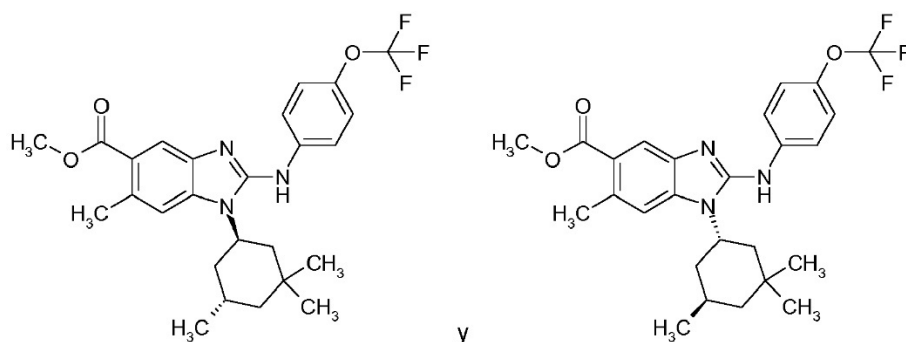
40 UPLC-EM (IEP-): [M+H]<sup>+</sup> = 488, R<sub>T</sub> = 1,46 min

#### Ejemplo 2-36

6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

5 Análogamente al Ejemplo 2-33: se hizo reaccionar ácido 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-35; 60 mg, 0,12 mmoles) con HATU (1,2 eq., 56 mg, 0,15 mmoles), trietilamina (1,2 eq., 15 mg, 21  $\mu$ l, 0,15 mmoles) y una solución de amonio en 1,4-dioxano (1,20 eq., 294  $\mu$ l de una solución 0,5 M) en THF (1 ml) a ta durante la noche, proporcionando, después de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (41 mg, 62%).

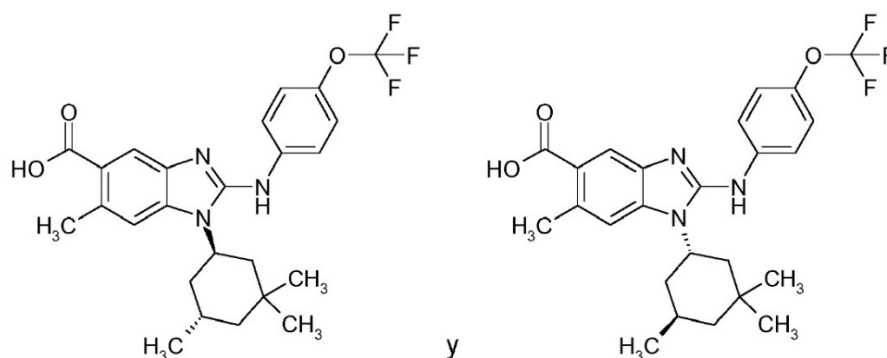
10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,24 - 1,28 (m, 1H), 1,33 - 1,37 (m, 1H), 1,51 - 1,54 (m, 2H), 2,05 (t, 2H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 7,13 (br. s., 1H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 3H), 8,95 (s, 1H). UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 489, R<sub>T</sub> = 1,34 min

15 Ejemplo 2-37(±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

20 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar (±) 5-amino-2-metil-4-[[[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-25; 50 mg, 0,16 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benzeno (CAS n° [64285-95-6]; 1,0 eq., 36 mg, 0,16 mmoles) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (2,0 eq., 41 mg, 51  $\mu$ l, 0,33 mmoles) en THF (1,6 ml) a 70°C durante 20 h, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (73 mg, 86%).

25 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,25 - 1,30 (m, 1H), 1,40 - 1,44 (m, 1H), 1,49 - 1,54 (m, 1H), 1,59 - 1,64 (m, 1H), 2,15 (t, 1H), 2,21 - 2,27 (m, 1H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 490, R<sub>T</sub> = 1,56 min.

30 Ejemplo 2-38Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

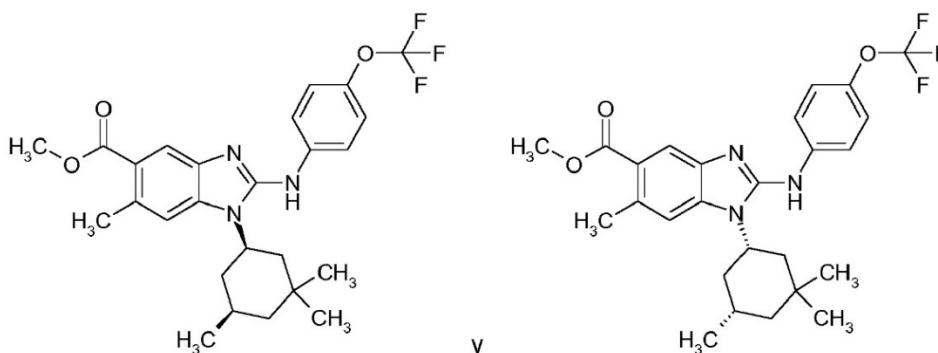


5 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar ( $\pm$ ) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-37; 65 mg, 0,13 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 16 mg, 0,66 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 2 ml) a 70°C durante cuatro días, proporcionando, después de HPLC preparativa, el compuesto del título (10 mg, 14%).

10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,25 - 1,30 (m, 1H), 1,40 - 1,43 (m, 1H), 1,49 - 1,53 (m, 1H), 1,58 - 1,64 (m, 1H), 2,15 (t, 1H), 2,21 - 2,26 (m, 1H), 2,33 - 2,40 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 12,32 (br. s., 1H). UPLC-EM (IEP-): [M+H]<sup>+</sup> = 474, R<sub>T</sub> = 1,37 min.

#### Ejemplo 2-39

15 ( $\pm$ ) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



20 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar ( $\pm$ ) 5-amino-2-metil-4-[[[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-26; 800 mg, 2,63 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS n° [64285-95-6]; 1,00 eq., 576 mg, 2,63 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 663 mg, 823  $\mu$ l, 5,26 mmoles) en THF (26 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando, después de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (1,13 g, 86%).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 490, R<sub>T</sub> = 1,57 min.

25 Los enantiómeros del material racémico del Ejemplo 2-39 se separaron mediante HPLC preparativa quiral (sistema: Agilent: Prep 1200, 2xbomba prep., DLA, MWD, Gilson: Manipulador de líquidos 215; columna: Chiralpak IA 5 $\mu$ m 250x30 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0.1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; Temperatura: ta; Solución: 800 mg / 6,5 ml de DCM/MeOH; Inyección: 13 x 0,5 ml; Detección: UV 254 nm) y se caracterizó analíticamente mediante HPLC quiral (Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IA 3 $\mu$ m 100x4.6 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0.1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0  $\mu$ l; Detección: DAD 254 nm):

#### Ejemplo 2-39-1

35 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A

R<sub>T</sub> = 2,59 min

#### Ejemplo 2-39-2

40 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B

R<sub>t</sub> = 3,57 min

5 Los ejemplos en la Tabla 7 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-39, partiendo de (±) 5-amino-2-metil-4-[[*cis*]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-26) y los tioisocyanatos disponibles comercialmente correspondientes. Se separaron los enantiómeros y se analizaron según los procedimientos dados.

Tabla 7

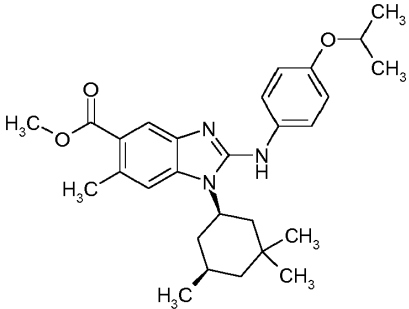
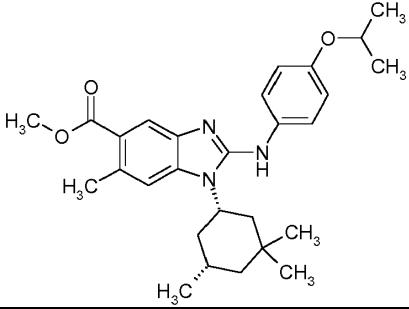
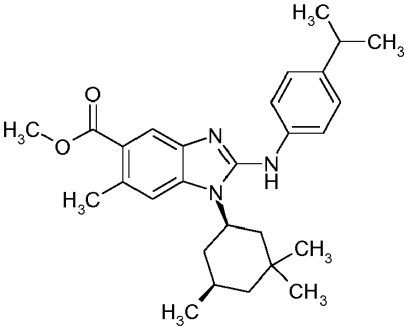
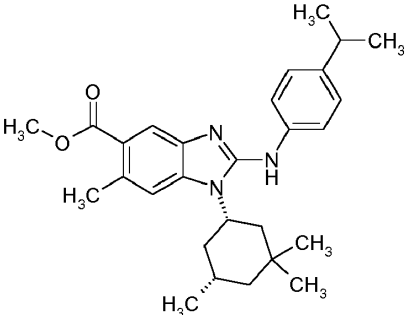
Ejemplo/Nombre de isotiocianato utilizado	Estructura/Nombre	Datos analíticos
2-40 1-isotiocianato-4-(propán-2-iloxi)benzeno		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,13 (t, 1H), 1,26 (d, 6H), 1,38 - 1,42 (m, 2H), 1,72 - 1,95 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,49 - 4,65 (m, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).
	y	7,56 - 7,60 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).
		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 464; R <sub>t</sub> = 1,64 min (método D).
	(±) 2-[[4-isopropoxyfenil]amino]-6-metil-1-[[ <i>cis</i> ]-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-40-1	2-[[4-isopropoxyfenil]amino]-6-metil-1-[[ <i>cis</i> ]-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	Separación: Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xbomba prep., DLA, MWD, Gilson: Manipulador de líquidos 215; columna: Chiralpak IA 5µm 250x30 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; Temperatura: ta.
		Solución: 657 mg / 8 ml DCM/MeOH; Inyección: 8 x 1,0 ml; Detección: UV 254 nm.
		Análisis: Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IA 3µm 100x4,6 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0 µl; Detección: DAD 254 nm; R <sub>t</sub> = 6,33 min.
2-40-2	2-[[4-isopropoxyfenil]amino]-6-metil-1-[[ <i>cis</i> ]-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	R <sub>t</sub> = 9,09 min.

Tabla 7 (continuación)

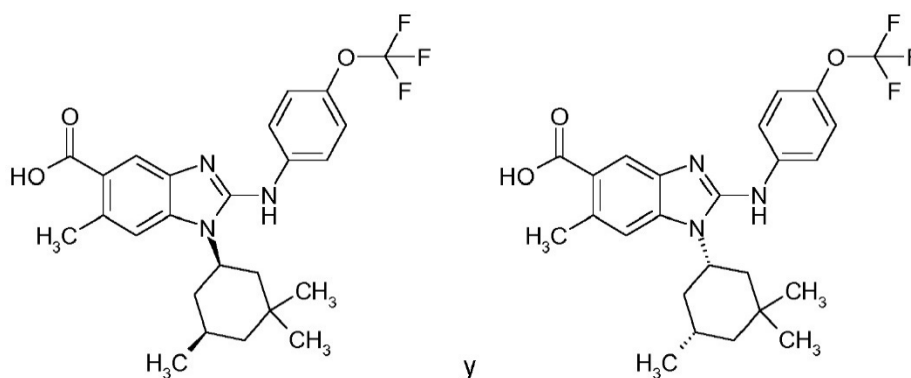
2-41	 <p style="text-align: center;">y</p>	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 448$ ; $R_t = 1,71$ min (método D).
1-isotiocianato-4-(propán-2-il)benzeno		
	 <p style="text-align: center;">(±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
2-41-1	2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	<p>Separación:</p> <p>Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xbomba prep., DLA, MWD, Gilson: Manipulador de Líquidos 215; columna: Chiralpak IA 5<math>\mu</math>m 250x30 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: ta; solución: 593 mg / 6 ml DCM/MeOH; Inyección: 6 x 1,0 ml; detección: UV 254 nm.</p> <p>Análisis:</p> <p>Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IA 3<math>\mu</math>m 100x4,6 mm; Solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v).</p>
		Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0 $\mu$ l; detección: DAD 254 nm; $R_t = 4,17$ min.
2-41-2	2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	$R_t = 6,75$ min.

## Ejemplo 2-42

5

Ácido (±) 6-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico





5 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar ( $\pm$ ) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-39; 151 mg, 0,308 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 37 mg, 1,5 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 4 ml) a 70°C durante cinco días, proporcionando el compuesto del título (147 mg, 98%), que no se purificó adicionalmente.

10 RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,11 (t, 1H), 1,38 - 1,41 (m, 2H), 1,74 - 1,88 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,61 (s, 3H), 4,61 - 4,67 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 3H), 7,78 - 7,81 (m, 3H), 9,09 (s, 1H). UPLC-EM (IEP+):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$ ,  $R_T = 1,36$  min.

Los ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-42, partiendo de los precursores éster dados.

Tabla 8

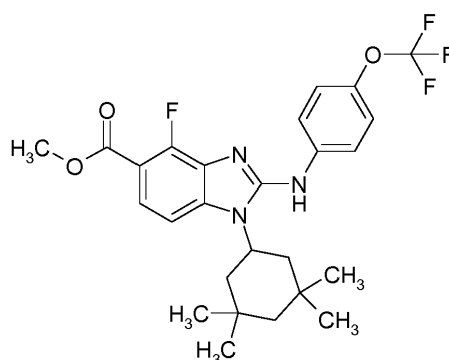
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-42-1		UPLC-EM (IEP+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$ , $R_T = 1,39$ min	Ejemplo 2-39-1
	o		
	Ácido 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A		
2-42-2	Ácido 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$ , $R_T = 1,37$ min.	Ejemplo 2-39-2

Tabla 8 (continuación)

2-143		UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 450$ ; $R_t = 0,94$ min. (método F).	Ejemplo 2-40
	y		
	Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico		
2-143-1	Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,97 - 1,00 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,22 - 1,27 (m, 7H), 1,37 - 1,44 (m, 2H), 1,72 - 1,78 (m, 1H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 2,06 (t, 1H), 2,62 (s, 3H), 4,50 - 4,66 (m, 2H), 6,90 - 6,92 (m, 2H), 7,38 (br. s., 1H), 7,55 - 7,57 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,77 (br. s., 1H), 12,31 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 450$ ; $R_t = 0,93$ min (método F).	Ejemplo 2-40-1
2-143-2	Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,96 - 0,99 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,21 - 1,27 (m, 7H), 1,37 - 1,42 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 2,61 (s, 3H), 4,43 - 4,65 (m, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 7,33 (br. s., 1H), 7,56 - 7,59 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,65 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 450$ ; $R_t = 0,94$ min (método F).	Ejemplo 2-40-2
2-144		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,98 (d, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,15-1,18 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 1,37 - 1,40 (m, 1H), 1,52- 1,55 (m, 1H), 1,73 - 1,82 (m, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 2,10 (t, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,93 (sept, 1H), 4,70 - 4,77 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 2H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,61 (br. s., 1H), 7,82 (s, 1H), 12,64 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 434$ ; $R_t = 0,98$ min (método F).	Ejemplo 2-41
	y		

Tabla 8 (continuación)

	Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico		
2-144-1	Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,08 - 1,16 (m, 1H), 1,20 (d, 6H), 1,37 - 1,41 (m, 2H), 1,71 - 1,91 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,85 (sept, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,77 (br. s., 1H), 12,25 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-41-1
		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 434; R <sub>t</sub> = 0,96 min (método F).	
2-144-2	Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 1,00 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 1,09 - 1,17 (m, 1H), 1,21 (d, 6H), 1,37 - 1,45 (m, 2H), 1,71 - 1,91 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,86 (sept, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 7,20 - 7,22 (m, 2H), 7,41 (br. s., 1H), 7,55 - 7,58 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,98 (br. s., 1H), 12,33 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-41-2
		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 434; R <sub>t</sub> = 0,97 min (método F).	

5 Ejemplo 2-434-fluoro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

10 Análogamente al Ejemplo 2-13: se hizo reaccionar 3-amino-2-fluoro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-27; 300 mg, 0,930 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benzoceno (CAS n° [64285-95-6]; 1,00 eq., 204 mg, 0,930 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 235 mg, 291 μl, 1,86 mmoles) en THF (9 ml) a 70°C durante 3 días, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (387 mg, 81%).

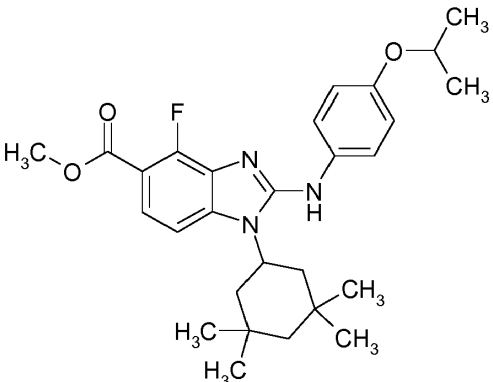
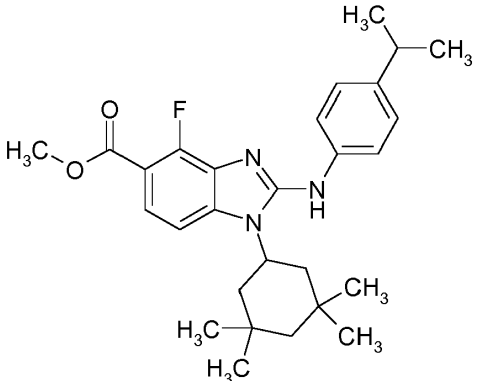
15 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,25 - 1,29 (m, 1H), 1,33 - 1,37 (m, 1H), 1,58 - 1,61 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,64 - 4,70 (m, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,55 (br. s., 2H), 7,69 - 7,71 (m, 2H), 9,22 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+):  $[M+H]^+ = 508$ ,  $R_T = 1,68$  min.

Los ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-43, partiendo del intermediario 1-27 y los isotiocianatos comercialmente disponible correspondientes.

5

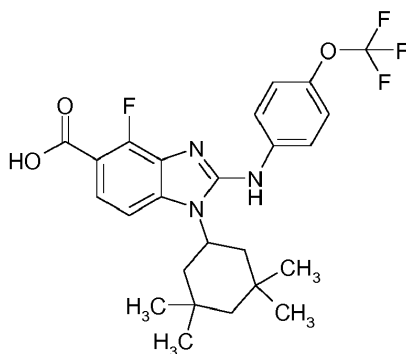
Tabla 9

Ejemplo/Nombre de isocianato utilizado	Estructura/Nombre	UPLC-EM (IEP+)
2-44	 <p>4-fluoro-2-([4-(propán-2-iloxi)fenil]amino)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	$[M + H]^+ = 482$
1-isotiocianato-4-(propán-2-iloxi)benceno		$R_T = 1,64$ min
2-45	 <p>4-fluoro-2-([4-(propán-2-il)fenil]amino)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	$[M + H]^+ = 466$
1-isotiocianato-4-(propán-2-il)benceno		$R_T = 1,72$ min.

## Ejemplo 2-46

10

Ácido 4-fluoro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



15 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar 4-fluoro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-43; 149 mg, 0,294 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 35 mg, 1,5 mmoles) en una mezcla de THF/ agua (1:1, 4 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título en bruto (144 mg, 99%), que no se purificó adicionalmente.

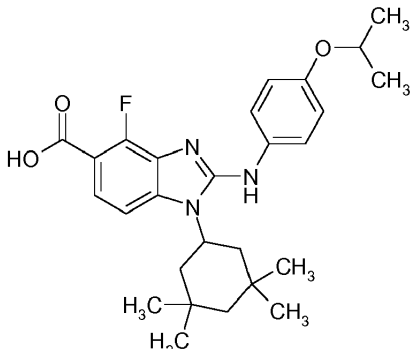
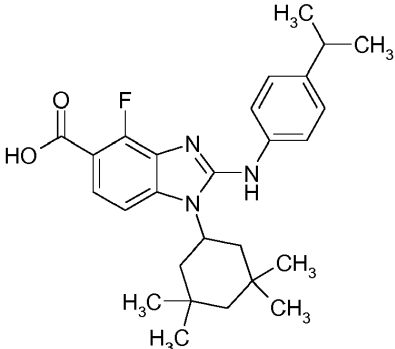
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 1,24 - 1,27 (m, 1H), 1,32 - 1,35 (m, 1H), 1,56 - 1,59 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 4,61 - 4,69 (m, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,65 - 7,67 (m, 2H), 9,19 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP-): [M+H]<sup>+</sup> = 492, R<sub>T</sub> = 1,52 min.

5 Los ejemplos en la Tabla 10 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-46, partiendo de los precursores éster dados.

Tabla 10

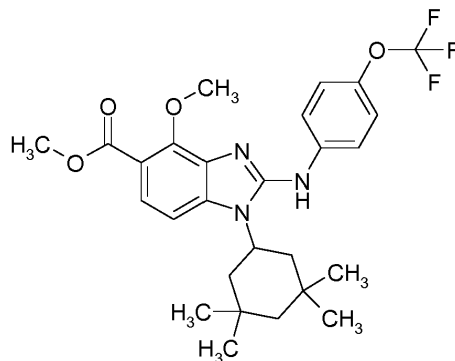
10

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-47		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,22 - 1,27 (m, 7H), 1,33 - 1,36 (m, 1H), 1,55 - 1,57 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 4,51 - 4,67 (m, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 8,78 (s, 1H), 12,71 (br. s., 1H)	Ejemplo 2-44
	Ácido 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 468, R <sub>T</sub> = 1,48 min.	
2-48		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,08 (s, 6H), 1,20 (d, 6H), 1,23 - 1,36 (m, 2H), 1,53 - 1,58 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,86 (hept, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 8,88 (s, 1H)	Ejemplo 2-45
	Ácido 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 452, R <sub>T</sub> = 1,59 min.	

## Ejemplo 2-49

4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

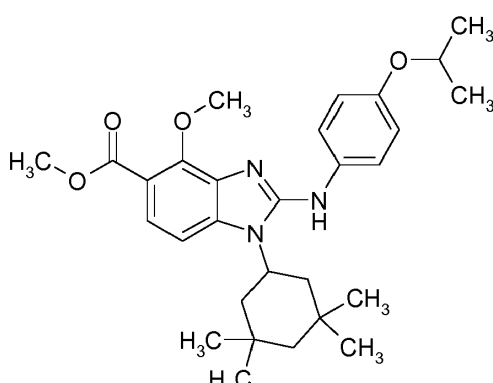
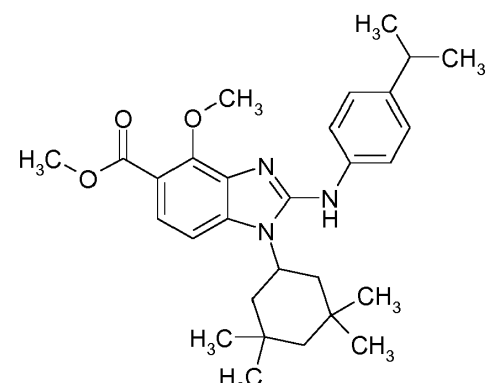
15



5 Análogamente al Ejemplo 2-13: una solución de 3-amino-2-metoxi-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)amino]benzoato de metilo (intermediario 1-28; 440 mg, 1,32 mmoles) en THF (13 ml) se hizo reaccionar con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS n° [64285-95-6]; 1,00 eq., 288 mg, 1,32 mmoles) y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (2,00 eq., 332 mg, 412  $\mu$ l, 2,63 mmoles) a 70°C durante la noche, proporcionando, tras la cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo) seguido de recristalización a partir de acetonitrilo, el compuesto del título (233 mg, 34%).  
 10 UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 520, R<sub>T</sub>= 1,69 min

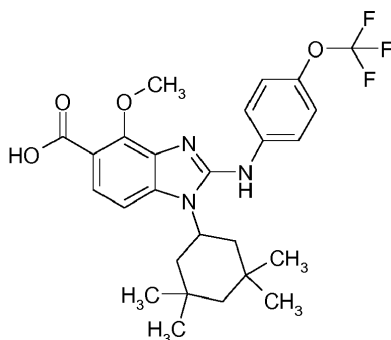
Los ejemplos en la Tabla 11 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-49, partiendo del intermediario 1-28 y los isotiocianatos comercialmente disponible correspondientes.

Tabla 11

Ejemplo/Nombre de isotiocianato utilizado	Estructura/Nombre	UPLC-EM (IEP+)
2-145		[M + H] <sup>+</sup> =494.
1-isotiocianato-4-(propán-2-iloxi)benceno	 <p>4-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	R <sub>T</sub> = 1,60 min (método E).
2-146		[M + H] <sup>+</sup> =478.
1-isotiocianato-4-(propán-2-il)benceno	 <p>4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	R <sub>T</sub> = 1,80 min (método F).

15 Ejemplo 2-50

Ácido 4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-carboxílico



5 Análogamente al Ejemplo 2-26: se hizo reaccionar 4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-49; 225 mg, 0,433 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 52 mg, 2,2 mmoles) en una mezcla de THF/ agua (1:1, 6 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título (201 mg, 91%), que no se purificó adicionalmente.

10 RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,24 - 1,27 (m, 1H), 1,31 - 1,34 (m, 1H), 1,54 - 1,57 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 12,27 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M+H]<sup>+</sup> = 506, R<sub>T</sub> = 1,58 min.

Los ejemplos en la Tabla 12 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-50, partiendo de los precursores éster dados.

15

Tabla 12

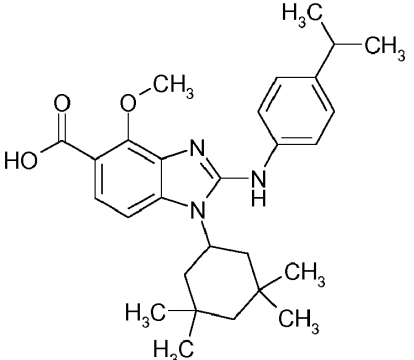
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precurso r éster
2-147		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,22 - 1,35 (m, 8H), 1,51 - 1,55 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,48 - 4,63 (m, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 8,67 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-145
	Ácido 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 480; R <sub>T</sub> = 1,49 min (método E).	

20

25

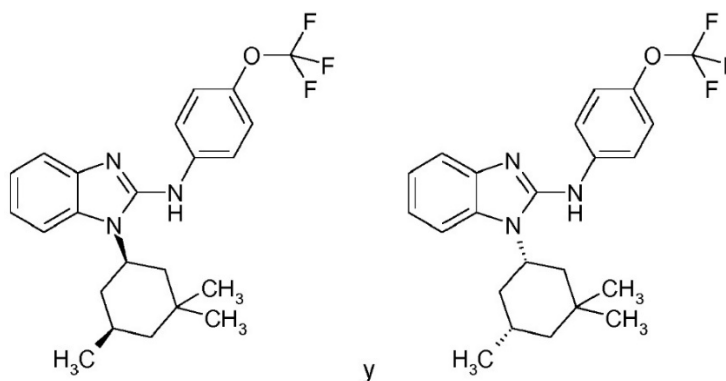
30

Tabla 12 (continuación)

2-148		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,95 (s, 6H), 1,04 (s, 6H), 1,18 - 1,33 (m, 8H), 1,50 - 1,53 (m, 2H), 2,01 (t, 2H), 2,84 (sept, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,54 - 4,62 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 8,76 (br. s., 1H).</p>	Ejemplo 2-146
<p>Ácido 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p>		<p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 464; R<sub>t</sub> = 1,64 min (método E).</p>	

Ejemplo 2-51

5

(±) N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina

- 10 Se disolvieron 0,71 g (0,72 mmoles) de (±) N'-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina (intermediario 1-5) en 14 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 0,16 g (0,72 mmoles) de isotiocianato de trifluorometoxifenilo y 0,18 g (1,44 mmoles) de N,N'-diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. Se eliminó el solvente y el residuo se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato sódico, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (HPLC),
- 15 rindiendo 0,13 g (41%) del producto deseado.  
 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,89 - 1,00 (m, 6H), 1,00 - 1,13 (m, 4H), 1,30 - 1,47 (m, 2H), 1,69 - 1,95 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 4,54 - 4,78 (m, 1H), 6,92 - 7,11 (m, 2H), 7,24 - 7,44 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,02 (s, 1H).

Ejemplo 2-51-1

20

N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-2-amina, enantiómero A

- El compuesto racémico (±) N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-2-amina (Ejemplo 2-51; 120 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μm 250x20mm; inyección: 120 mg en 6 x 0,3 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 50 mg de compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 4,8-5,5 min) y 38 mg de enantiómero B, descrito en el Ejemplo 2-51-2.
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,85 - 1,01 (m, 6H), 1,01 - 1,24 (m, 4H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 1,72 - 1,94 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 8,99 (s, 1H).
- 30

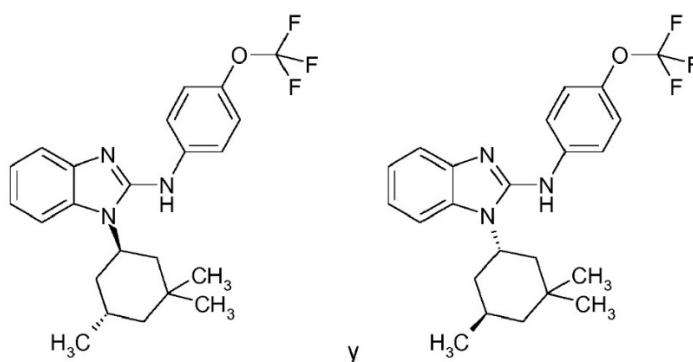
Ejemplo 2-51-2



*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero B

El compuesto racémico ( $\pm$ ) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-51; 120 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 120 mg en 6 x 0,3 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 38 mg de compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención: 5,9-6,9 min) y 50 mg de enantiómero A, descrito en el Ejemplo 2-51-1.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,94 - 1,00 (m, 6H), 1,02 - 1,14 (m, 4H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 8,99 (s, 1H).

Ejemplo 2-52( $\pm$ ) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina

Se disolvieron 0,15 g (0,65 mmoles) de ( $\pm$ ) *N*'-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina (intermediario 1-5) en 12,5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 0,14 g (0,65 mmoles) de isotiocianato de trifluorometoxifenilo y 0,16 g (1,29 mmoles) de *N,N*'-diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. Se eliminó el solvente y el residuo se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato sódico, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (HPLC), rindiendo 0,12 g (41,8 %) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,92 - 1,02 (m, 3H), 1,03 - 1,14 (m, 6H), 1,26 (dd, 1H), 1,34 - 1,52 (m, 2H), 1,53 - 1,67 (m, 1H), 2,08 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 6,96 - 7,10 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 2-52-1*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero A

El compuesto racémico ( $\pm$ ) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-52; 108 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 108 mg en 5 x 0,4 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 42 mg de compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 6,3-7,2 min) y 45 mg de enantiómero B, descrito en el Ejemplo 2-52-2.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,03 - 1,15 (m, 6H), 1,26 (dd, 1H), 1,35 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 2,04 - 2,25 (m, 2H), 2,35 (td, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 6,97 - 7,11 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,77 (m, 2H), 8,96 (s, 1H).

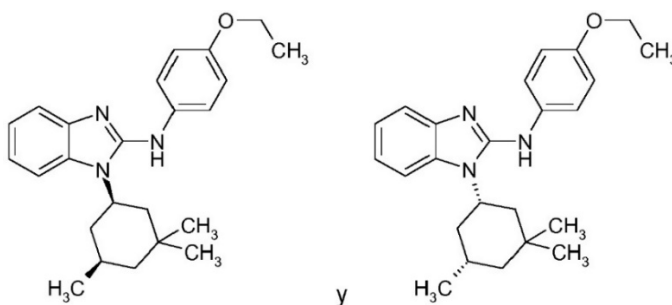
Ejemplo 2-52-2*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero B

El compuesto racémico ( $\pm$ ) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-52; 108 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 108 mg en 5 x 0,4 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 45 mg de compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención: 7,4-8,5 min) y 42 mg de enantiómero A, descrito en el Ejemplo 2-52-1.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,01 - 1,16 (m, 6H), 1,26 (dd, 1H), 1,34 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 2,06 - 2,27 (m, 2H), 2,35 (td, 1H), 4,69 (br. s., 1H), 6,95 - 7,11 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 2H), 8,97 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 2-53

(±) *N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina



10 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-51, partiendo de 0,2 g (0,86 mmoles) de intermediario 1-5 (*cis*), rindiendo 0,13 g (37%) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,14 (m, 10H), 1,25 - 1,46 (m, 5H), 1,68 - 1,94 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 3,98 (q, 2H), 4,62 (t, 1H), 6,82 - 7,06 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,58 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 2-53-1

*N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero A

20 El compuesto racémico (±) *N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-53; 95 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x20 mm; inyección: 95 mg en 4 x 0,3 ml (etanol/metanol, 1:1); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 20 mg de compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 6,3-7,3 min) y 15 mg de enantiómero B, descrito en el

25 Ejemplo 2-53-2.  
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,89 - 1,18 (m, 10H), 1,25 - 1,46 (m, 5H), 1,69 - 1,96 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 3,99 (q, 2H), 4,62 (t, 1H), 6,83 - 7,03 (m, 4H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,55 (s, 1H).

### 30 Ejemplo 2-53-2

*N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero B

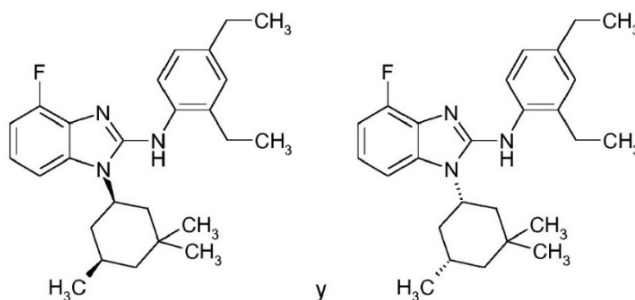
35 El compuesto racémico (±) *N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-53; 95 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x20 mm; inyección: 95 mg en 4 x 0,3 ml (etanol/metanol, 1:1); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 20 ml/ min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 15 mg de compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención: 7,4-8,9 min) y 20 mg de enantiómero A, descrito en el

40 Ejemplo 2-53-1.  
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,88 - 1,13 (m, 10H), 1,24 - 1,48 (m, 5H), 1,66 - 1,96 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 3,99 (q, 2H), 4,52 - 4,70 (m, 1H), 6,81 - 7,04 (m, 4H), 7,26 - 7,35 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,55 (s, 1H).

### Ejemplo 2-54

(±) *N*-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina

45



El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-51, partiendo de 0,3 g (1,2 mmoles) de intermediario 1-1 (cis), rindiendo 0,14 g (28%) del producto deseado, tras HLC. UPLC-EM: Rt =1,66 min; m/z = 408,3 (EP+, M+1). RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,91 - 1,23 (m, 16H), 1,28 - 1,46 (m, 2H), 1,64 - 1,86 (m, 3H), 2,01 (t, 1H), 2,42 - 2,64 (m, 4H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 4,43 - 4,61 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,89 (td, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

#### Ejemplo 2-54-1

##### N-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A

El compuesto racémico (±) N-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-54; 128 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 128 mg en 5 x 0,4 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (90:10:0.1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 46,1 mg del compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 3,5-4,3 min) y 40,4 mg de enantiómero B, descrito en el Ejemplo 2-54-2.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,85 - 1,25 (m, 16H), 1,28 - 1,46 (m, 2H), 1,69 - 1,89 (m, 3H), 1,92 - 2,09 (m, 1H), 2,38 - 2,69 (m, 4H, parcialmente oculto por las señales del solvente), 4,45 - 4,60 (m, 1H), 6,71 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,96 (m, 1H), 6,99 - 7,21 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

#### Ejemplo 2-54-2

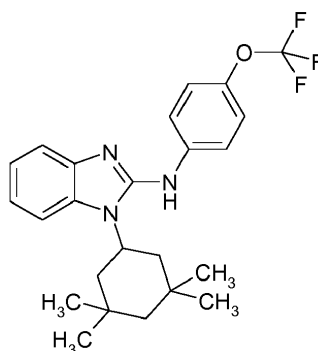
##### N-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B

El compuesto racémico (±) N-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina (Ejemplo 2-54; 128 mg) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 128 mg en 5 x 0,4 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (90:10:0.1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 40,4 mg del compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención: 4,3-5,7 min) y 46,1 mg de enantiómero A, descrito en el Ejemplo 2-54-1.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,83 - 1,26 (m, 16H), 1,30 - 1,48 (m, 2H), 1,69 - 1,89 (m, 3H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 2,39 - 2,69 (m, 4H, parcialmente oculto por las señales del solvente), 4,45 - 4,62 (m, 1H), 6,71 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,96 (m, 1H), 6,99 - 7,21 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

#### Ejemplo 2-55

##### 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-bencimidazol-2-amina



El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-51, partiendo de 100 mg (0,1 mmoles) de intermediario 1-29, rindiendo 88 mg (50%) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,96 (s, 6 H), 1,10 (s, 6 H), 1,20 - 1,35 (m, 2 H), 1,54 (d, 2 H (br)), 2,05 (t, 2 H), 4,62 (m, 1 H), 7,04 (m, 2 H), 7,29 (m, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,58 (m, 1H), 7,62 (m, 2 H), 8,93 (s, 1 H). CL-EM: Rt= 1,35 min; ES (EP+, M+1): 432.

Los ejemplos en la Tabla 13 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-51, partiendo de los intermediarios correspondientes y, en caso apropiado, se separaron en sus enantiómeros tal como se indica.

Tabla 13

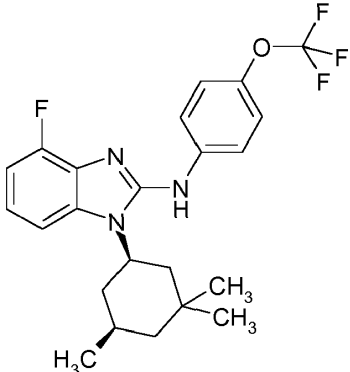
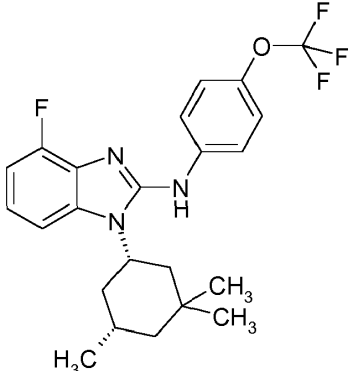
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-56, (1-1, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,15 (m, 10H), 1,32 - 1,49 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 4,59 - 4,72 (m, 1H), 6,82 - 6,93 (m, 1H), 6,93 - 7,05 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,11 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,68 min; m/z = 437,5 (EP+, M+1).
	y	
		
	(±) 4-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina	
2-56-1	4-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x30 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 400 mg en 14 x 0,3 ml (diclorometano/ cloroformo (2:1)); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (9:1); caudal: 90 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> : 8,0 - 10,0.
		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,14 (m, 10H), 1,32 - 1,49 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 4,59 - 4,72 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,74 - 7,86 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).
2-56-2	4-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x30 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 400 mg en 14 x 0,3 ml (diclorometano/ cloroformo (2:1)); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (9:1); caudal: 90 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> : 10,0 - 12,0 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,80 - 1,04 (m, 10H), 1,32 - 1,49 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 4,59 - 4,72 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,25 - 7,52 (m, 3H), 7,67 - 7,92 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).

Tabla 13 (continuación)

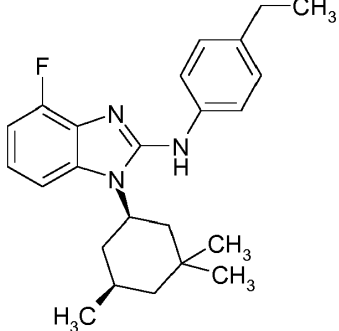
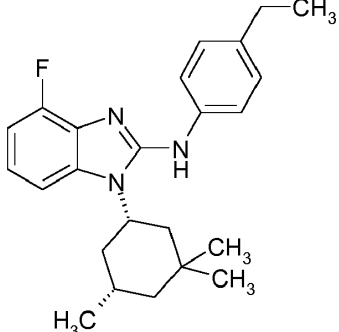
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-57, (1-1, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,85 - 1,10 (m, 10H), 1,17 (t, 3H), 1,29 - 1,46 (m, 2H), 1,70 - 1,96 (m, 3H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 2,38 - 2,65 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 4,60 - 4,74 (m, 1H), 6,78 - 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,81 (s, 1H).
	y	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,60 min; m/z = 380,2 (EP+, M+1)
		
	(±) <i>N</i> -(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
2-57-1	<i>N</i> -(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x20 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 320 mg en 16 x 0,19 ml (diclorometano/cloroformo (2:1) y 0,5 ml de N,N-DMF); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2) y dietilamina al 0,2% v.; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> : 3,0 - 4,0 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,86 - 1,10 (m, 10H), 1,18 (t, 3H), 1,30 - 1,48 (m, 2H), 1,62 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,34 - 2,63 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 4,65 (br. s., 1H), 6,78 - 7,01 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,81 (s, 1H).
2-57-2	<i>N</i> -(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x20 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 320 mg en 16 x 0,19 ml (diclorometano/cloroformo (2:1) y 0,5 ml de N,N-DMF); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2) y dietilamina al 0,2% v.; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> : 4,0 - 5,25 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,87 - 1,12 (m, 10H), 1,18 (t, 3H), 1,32 - 1,48 (m, 2H), 1,69 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,39 - 2,64 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 6,78 - 7,01 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,82 (s, 1H).

Tabla 13 (continuación)

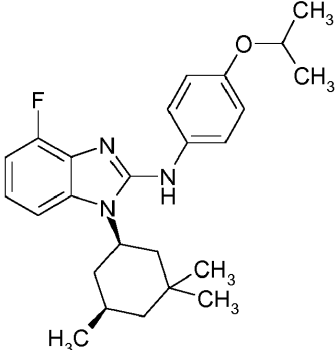
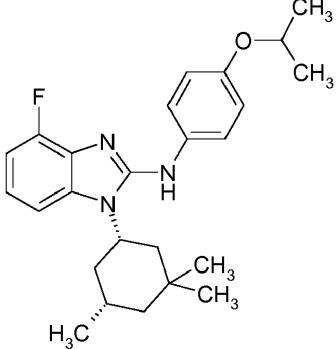
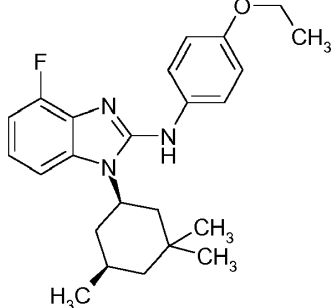
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-58, (1-1, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,10 (m, 10H), 1,25 (d, 6H), 1,35 - 1,48 (m, 2H), 1,68 - 1,98 (m, 3H), 2,02 (t, 1H), 4,47 - 4,57 (m, 1H), 4,59 - 4,69 (m, 1H), 6,77 - 6,97 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,68 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,50 min; m/z = 410,2 (EP+, M+1).
	y	
		
	(±) 4-fluoro-N-[4-(isopropoxy)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-2-amina	
2-59, (1-1, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,15 (m, 10H), 1,24 - 1,47 (m, 5H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 4,58 - 4,71 (m, 1H), 6,76 - 6,99 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,42 min; m/z = 396,2.

Tabla 13 (continuación)

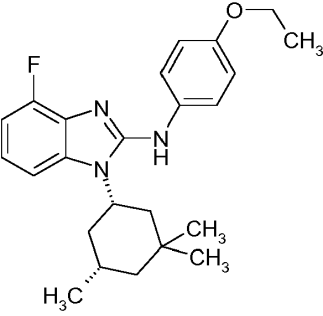
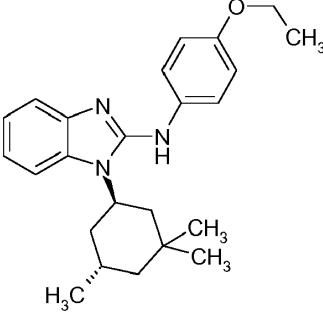
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		(EP+, M+1).
	<p style="text-align: center;">y</p> (±) 4-fluoro-N-[4-(etoxy)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina	
2-59-1	4-fluoro-N-[4-(etoxy)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5µM 250x20 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 325 mg en 38 x 0,1 ml de diclorometano; solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (85:15) y dietilamina al 0,4% v; caudal: 60 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 6,35 - 7,7 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,88 - 1,16 (m, 10H), 1,25 - 1,46 (m, 5H), 1,63 - 1,96 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 3,99 (q, 2H), 4,54 - 4,71 (m, 1H), 6,77 - 6,99 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,70 (s, 1H).
2-59-2	4-fluoro-N-[4-(etoxy)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5µM 250x20 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 325 mg en 38 x 0,1 ml de diclorometano; solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (85:15) y dietilamina al 0,4% v; caudal: 60 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 8,5 - 10,5 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,88 - 1,16 (m, 10H), 1,29 - 1,46 (m, 5H), 1,65 - 1,96 (m, 3H), 2,02 (t, 1H), 3,99 (q, 2H), 4,54 - 4,71 (m, 1H), 6,79 - 6,99 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,70 (s, 1H).
2-60, (1-5, trans)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,20 (m, 9H), 1,20 - 1,64 (m, 7H), 2,06 - 2,41 (m, 3H), 3,99 (q, 2H), 4,66 (br., 1H), 6,83 - 7,04 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 8,54 (br. s., 1H).
	y	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,17 min; m/z = 378,2 (EP+, M+1).

Tabla 13 (continuación)

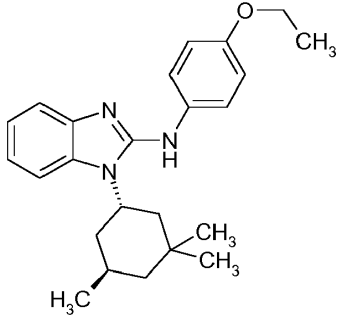
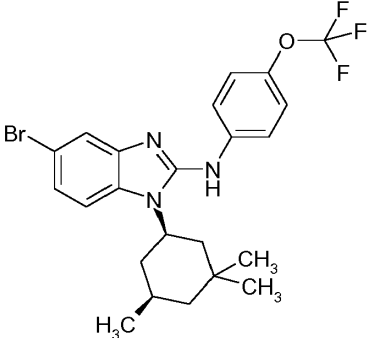
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	(±) <i>N</i> -(4-etoxifenil)-1-[( <i>trans</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
2-60-1	<i>N</i> -(4-etoxifenil)-1-[( <i>trans</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x30 mm; inyección: 110 mg en 3 x 0,7 ml (diclorometano); solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (80:20:0,1); caudal: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 9,4 - 10,4$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 1,20 (m, 9H), 1,20 - 1,64 (m, 7H), 2,10 - 2,41 (m, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,65 (br., 1H), 6,84 - 7,03 (m, 4H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 8,54 (s, 1H).
2-60-2	<i>N</i> -(4-etoxifenil)-1-[( <i>trans</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x30 mm; inyección: 110 mg en 3 x 0,7 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (80:20:0,1); caudal: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 10,5 - 11,9$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,92 - 1,20 (m, 9H), 1,20 - 1,64 (m, 7H), 2,10 - 2,41 (m, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,65 (br., 1H), 6,82 - 7,05 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 8,54 (s, 1H).
2-61, (1-2)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,21 (m, 10H), 1,32 - 1,50 (m, 2H), 1,65 - 2,09 (m, 4H), 4,58 - 4,73 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 9,12 (s, 1H).
	y	UPLC-EM: $R_t = 1,69$ min; $m/z = 496,1$ (EP+, M+1).



Tabla 13 (continuación)

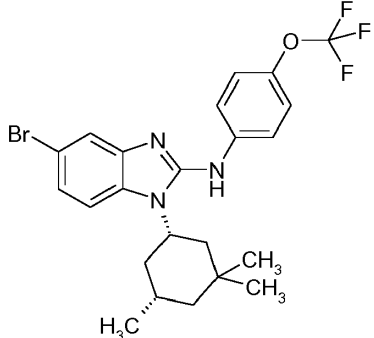
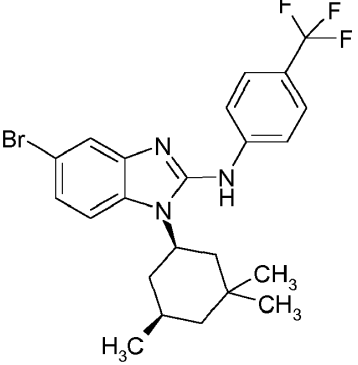
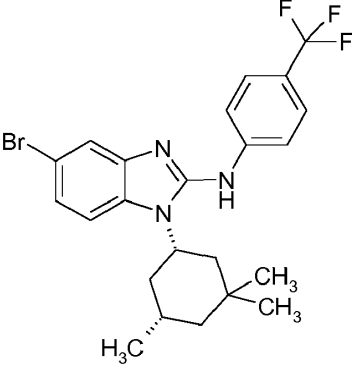
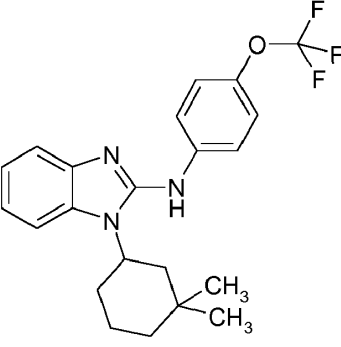
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	(±) 5-bromo- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
2-61-1	5-bromo- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μm 250x20 mm; inyección: 257 mg en 13 x 0,4 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 3,6 - 4,6$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,87 - 1,16 (m, 10H), 1,27 - 1,50 (m, 2H), 1,61 - 2,00 (m, 4H), 4,53 - 4,77 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,44 - 7,58 (m, 2H), 7,74 - 7,86 (m, 2H), 9,14 (s, 1H).
2-61-2	5-bromo- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μm 250x20 mm; inyección: 257 mg en 13 x 0,4 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 5,0 - 6,2$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,88 - 1,18 (m, 10H), 1,31 - 1,49 (m, 2H), 1,64 - 1,91 (m, 3H), 2,00 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 2H), 7,73 - 7,86 (m, 2H), 9,14 (s, 1H).
2-62 (1-2)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,82 - 1,19 (m, 10H), 1,31 - 1,50 (m, 2H), 1,63 - 2,09 (m, 4H), 4,68 (t, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,38 (s, 1H), UPLC-EM: $R_t = 1,77$ min; $m/z = 480,1$ (EP+, M+1)
	y	

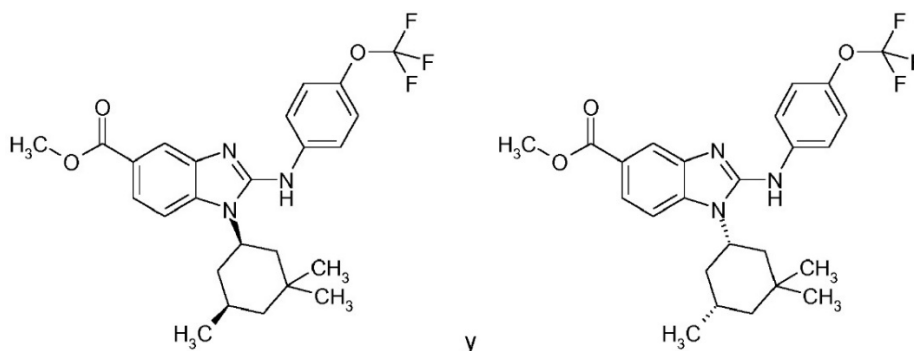
Tabla 13 (continuación)

Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	(±) 5-bromo- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
2-63, (1-6)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,30 - 1,46 (m, 3H), 1,72 (br., 2H), 1,90 (br., 1H), 2,01 - 2,21 (m, 2H), 4,55 - 4,70 (m, 1H), 6,95 - 7,10 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,00 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,25 min; m/z = 404,2 (EP+, M+1).
	(±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
2-63-1	1-(3,3-dimetilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero A	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IB, 5μM 250x20 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 241 mg en 10 x 0,3 ml de DMSO; solvente: CO <sub>2</sub> / etanol (9:1) y dietilamina al 0,5% v; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 4,1 - 5,1 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,28 - 1,49 (m, 3H), 1,71 (br., 2H), 1,88 (d, 1H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 4,52 - 4,70 (m, 1H), 6,96 - 7,10 (m, 2H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,07 (br. s., 1H).
2-63-2	1-(3,3-dimetilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina, enantiómero B	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IB, 5μM 250x20 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 241 mg en 10 x 0,3 ml de DMSO; solvente: CO <sub>2</sub> / etanol (9:1) y dietilamina al 0,5% v; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 5,4 - 6,8 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,28 - 1,50 (m, 3H), 1,71 (br., 2H), 1,88 (d, 1H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 4,61 (br., 1H), 6,98 - 7,10 (m, 2H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,06 (br. s., 1H).

## Ejemplo 2-64

5

(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



5 Se disolvieron 4,0 g (13,77 mmoles) de ( $\pm$ ) 3-amino-4-[[*(cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-4) en 274 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 3,02 g (13,77 mmoles) de isotiocianato de trifluorometoxifenilo y 3,48 g (27,55 mmoles) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 64 horas. Se eliminó el solvente y el residuo se diluyó con diclorometano (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución hipersalina (100 ml cada uno). Tras secar sobre sulfato sódico, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage, eluyentes: hexano/acetato de etilo), rindiendo 6 g (92%) del producto deseado.

UPLC-EM:  $R_t$  = 1,57 min;  $m/z$  = 476,2 (EP+, M+1).

RMN- $^1H$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,90 - 1,20 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 3H), 1,95 - 2,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

#### 15 Ejemplo 2-64-1

2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A

20 El compuesto racémico ( $\pm$ ) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-64; 5,9 g) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5  $\mu$ M 250x30 mm; inyección: 6 g en 18 x 1,6 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 2,78 g de compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempos de retención: 5,9-9,1 min) y 2,81 g de enantiómero B, descrito en el Ejemplo 2-64-2.

RMN- $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,90 - 1,18 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

#### 30 Ejemplo 2-64-2

2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B

35 El compuesto racémico ( $\pm$ ) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-64; 5,9 g) se separó mediante HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5  $\mu$ M 250x30 mm; inyección: 6 g en 18 x 1,6 ml (diclorometano); solvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0.1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 2,81 g de compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempos de retención: 9,1-14,1 min) y 2,77 g de enantiómero A, descrito en el Ejemplo 2-64-1.

RMN- $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,90 - 1,18 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

Los ejemplos en la Tabla 14 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-64, partiendo de los intermediarios correspondientes y, en caso apropiado, se separaron en sus enantiómeros tal como se indica.

45

Tabla 14

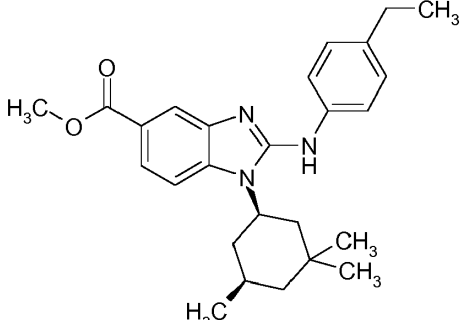
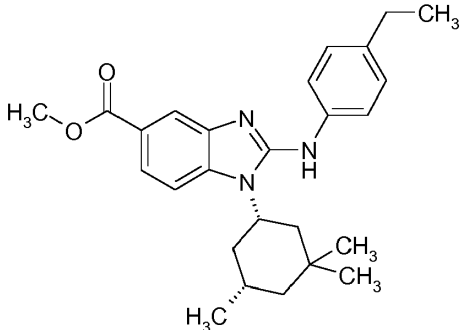
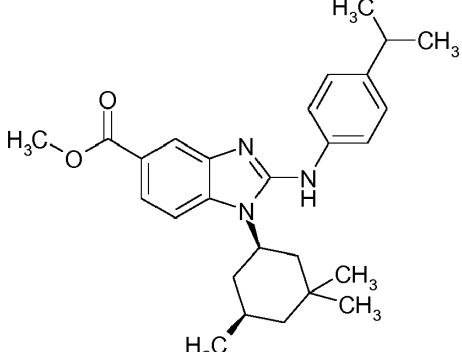
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-65, (1-4, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,22 (m, 13H), 1,41 (t, 2H), 1,65 - 1,95 (m, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 1H), 2,47 - 2,63 (m, parcialmente oculto por la señal del solvente, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,68 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,56 - 7,69 (m, 4H), 7,88 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,39 min; m/z = 420,3 (EP+, M+1).
		
	(±) 2-[(4-etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-66, (1-4, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,94 - 1,24 (m, 16H), 1,41 (t, 2H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,86 (d, 2H), 2,04 (t, 1H), 2,85 (dt, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,60 - 4,73 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 4H), 7,88 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).
	y	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,43 y 1,58 min; m/z = 434,4 (EP+, M+1 cada uno).

Tabla 14 (continuación)

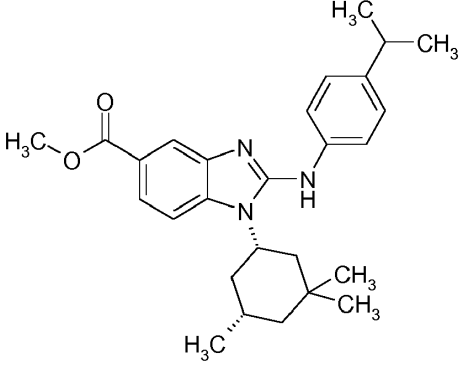
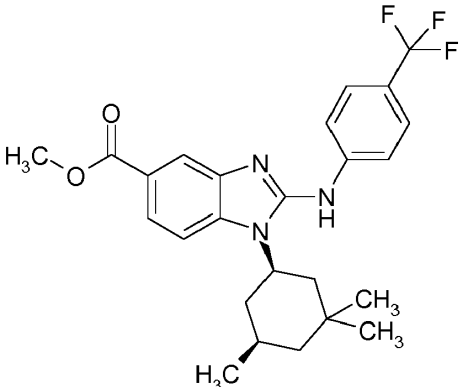
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	(±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-66-1	2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 µM 250x20 mm; inyección: 300 mg en 1 x 0,5 ml y 3 x 1,25 ml de diclorometano/metanol (1:1); solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 7,0-10,6 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,25 (m, 16H), 1,40 (t, 2H), 1,65 - 1,97 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,79 - 2,92 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 7,19 (d, 2H), 7,56 - 7,67 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).
2-66-2	2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 µM 250x20 mm; inyección: 300 mg en 1 x 0,5 ml y 3 x 1,25 ml de diclorometano/ metanol (1:1); solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 11,3-16,7 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,27 (m, 16H), 1,40 (t, 2H), 1,69 - 1,98 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,79 - 2,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,67 (br. s., 1H), 7,19 (d, 2H), 7,56 - 7,67 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).
2-67, (1-4, cis)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,19 (m, 10H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 1,73 - 1,98 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,72 (br. s., 1H), 7,64 - 7,73 (m, 4H), 7,89 - 8,00 (m, 3H), 9,42 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,64 min; m/z = 460,2 (EP+, M+1, método B).
	y	

Tabla 14 (continuación)

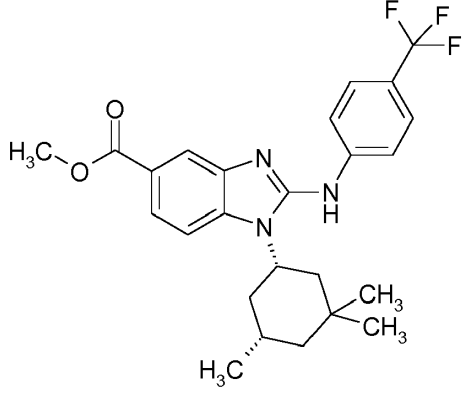
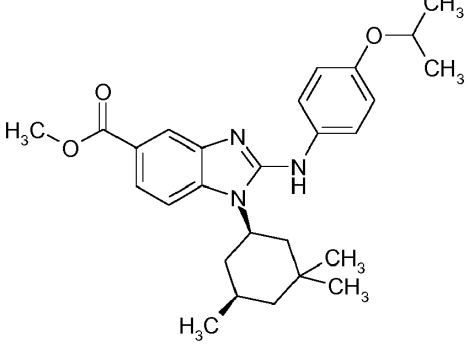
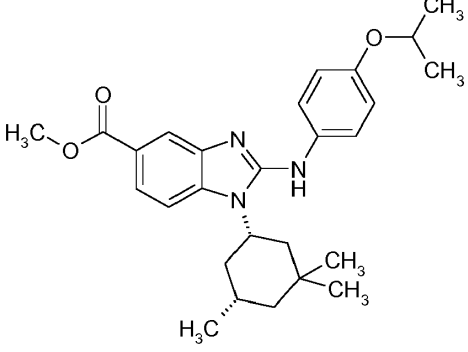
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	<p>(±) 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
2-68, (1-4, cis)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,19 (m, 10H), 1,23 (d, 6H), 1,32 - 1,50 (m, 2H), 1,65 - 1,98 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,46 - 4,71 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,53 - 7,66 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).</p>
	y	
		
	<p>(±) 2-[[4-(isopropoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	

Tabla 14 (continuación)

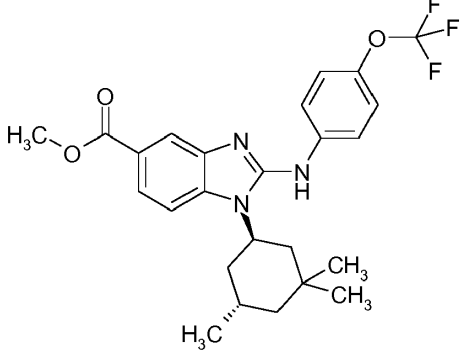
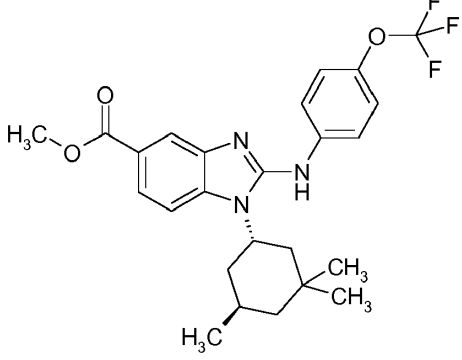
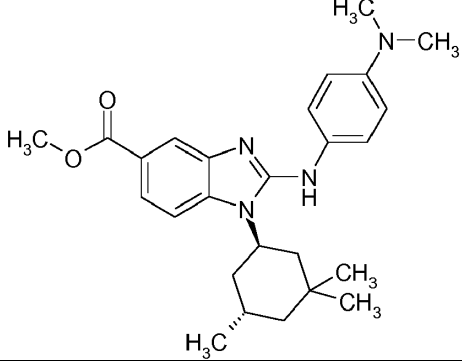
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-69, (1-4, trans)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,05 - 1,13 (m, 6H), 1,27 (dd, 1H), 1,36 - 1,54 (m, 2H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 2,06 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,39 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,73 (br. s., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,60 - 7,72 (m, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).
	y	
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,66 min; m/z = 476,2 (EP+, M+1, método B),
	(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[[trans]-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-70, (1-4, trans)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,04 - 1,18 (m, 6H), 1,27 (dd, 1H), 1,36 - 1,67 (m, 3H), 2,10 - 2,41 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,68 (br. 1H), 6,76 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).
	y	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,60 y 1,63 min; m/z = 435,3 cada uno (EP+, M+1, método B).

Tabla 14 (continuación)

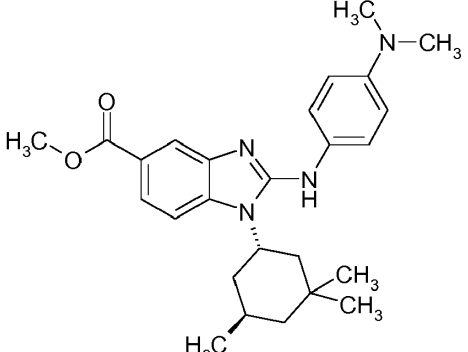
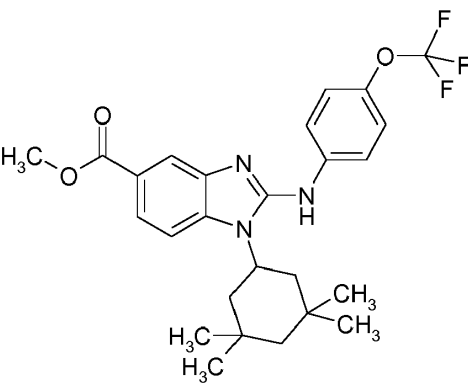
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
		
	(±) 2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-70-1	2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	$R_t = 3,0-4,1$ min (HPLC). RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,04 - 1,18 (m, 6H), 1,27 (dd, 1H), 1,34 - 1,68 (m, 3H), 2,03 - 2,41 (m, 3H), 2,86 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,68 (br. 1H), 6,78 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).
2-70-2	2-[[4-(dimetilamino)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	$R_t = 4,35-5,8$ min (HPLC). RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,04 - 1,15 (m, 6H), 1,27 (dd, 1H), 1,34 - 1,66 (m, 3H), 2,03 - 2,39 (m, 3H), 2,86 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,59 - 4,76 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).
2-72, (1-17)		$R_t = 1,61$ min; $m/z = 490$ (EP+, M+1) RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,52 - 4,77 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63 - 7,79 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).
	1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo	



Tabla 14 (continuación)

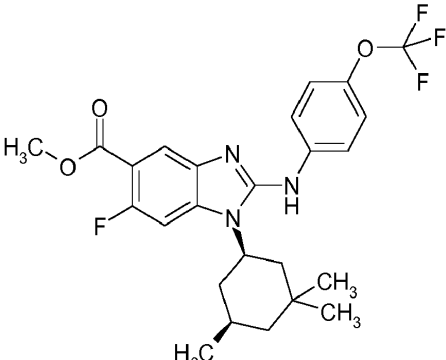
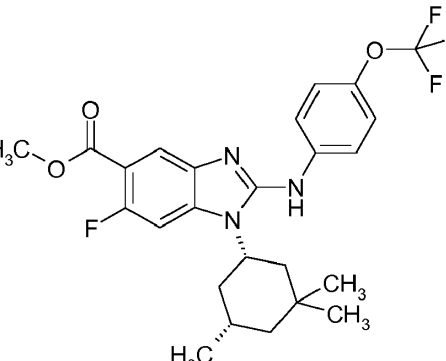
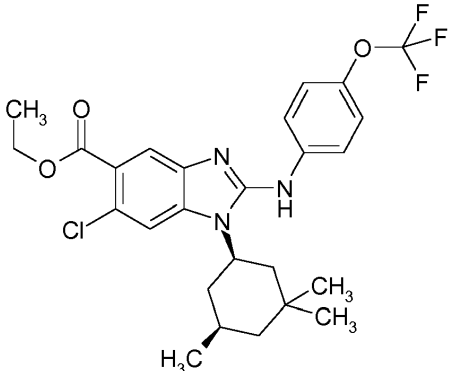
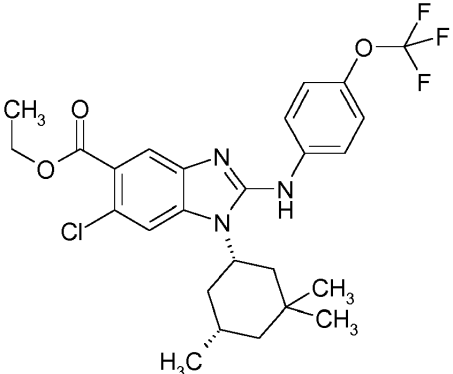
Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-73, (1-7)	 <p style="text-align: center;">y</p>	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,09 (m, 9H), 1,10 - 1,26 (m, 1H), 1,29 - 1,45 (m, 2H), 1,67 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,60 - 4,73 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,75 - 7,87 (m, 3H), 9,20 (s, 1H).
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,61 min; m/z = 494,2 (EP+, M+1).
		
	(±) 6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-73-1	6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μm 250x30 mm; inyección: 240 mg en 5 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 4,9-6,2 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,89 - 1,26 (m, 10H), 1,26 - 1,45 (m, 2H), 1,64 - 1,94 (m, 3H), 2,02 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,66 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,75 - 7,89 (m, 3H), 9,21 (s, 1H).
2-73-2	6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μm 250x30 mm; inyección: 240 mg en 5 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 7,7-9,4 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,88 - 1,27 (m, 10H), 1,28 - 1,47 (m, 2H), 1,65 - 1,92 (m, 3H), 1,92 - 2,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,66 (br. s., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,72 - 7,90 (m, 3H), 9,21 (s, 1H).

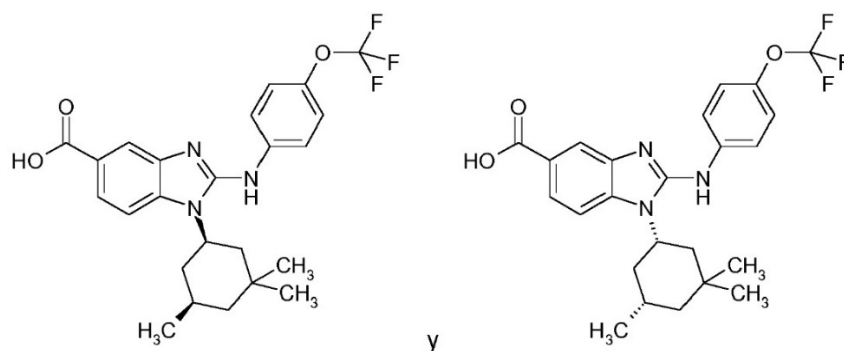
Tabla 14 (continuación)

Ejemplo (intermediario)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
2-74, (1-8)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,08 (m, 9H), 1,12 - 1,24 (m, 1H), 1,27 - 1,47 (m, 5H), 1,68 - 2,09 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 4,66 (br. s., 1H), 7,34 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).
	y	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,72 min; m/z = 524,2 (EP+, M+1).
		
	(±) 6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo	
2-74-1	6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo, enantiómero A	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x30 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 401 mg en 24 x 0,2 ml de MeOH; solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2); caudal: 100 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 8,0 - 9,0 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,91 - 1,25 (m, 10H), 1,25 - 1,50 (m, 5H), 1,63 - 1,92 (m, 3H), 2,00 (t, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,66 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,75 - 7,93 (m, 3H), 9,25 (s, 1H).
2-74-2	6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo, enantiómero B	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5μM 250x30 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 401 mg en 24 x 0,2 ml de MeOH; solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2); caudal: 100 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 10,0 - 120 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,92 - 1,26 (m, 10H), 1,26 - 1,47 (m, 5H), 1,66 - 1,92 (m, 3H), 2,00 (t, 1H), 4,29 (q, 2H), 4,66 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 3H), 9,25 (s, 1H).

Ejemplo 2-75

5

Ácido (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Se disolvieron 0,26 g (0,55 mmoles) de (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-64) en 2,4 ml de dioxano. Tras la adición de 0,026 g (1,09 mmoles) de hidróxido de litio y 0,78 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas y media. Se eliminó el solvente y la mezcla de reacción se diluyó con agua. Se ajustó el pH de la mezcla a pH 4 mediante la adición de HCl 1 M. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y después se secó, rindiendo 0,25 g (94%) del compuesto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,22 (m, 10H), 1,39 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 1H), 1,93 (br. s., 2H), 2,09 (t, 1H), 4,81 (br. s., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,70 - 7,88 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 10,40 (br. s., 1H), 12,80 (br. s., 1H).

R<sub>t</sub> = 1,37 min; m/z = 462,2 (EP+, M+1).

#### Ejemplo 2-75-1

##### Ácido 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico, enantiómero A

Se disolvieron 0,83 g (1,74 mmoles) de 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-64-1) en 7,42 ml de dioxano. Tras la adición de 0,083 g (3,47 mmoles) de hidróxido de litio y 2,49 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. Se eliminó el solvente y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). Tras ajustar el pH de la mezcla a pH 4 mediante adición de HCl 1 M, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y después se secó durante la noche, rindiendo 0,78 g (93%) del compuesto deseado.

UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,36 min; m/z = 462,2 (EP+, M+1).

RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,22 (m, 10H), 1,39 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,66 - 1,87 (m, 1H), 1,93 (br. s., 2H), 2,09 (t, 1H), 4,81 (br. s., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,70 - 7,85 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 10,35 (br. s., 1H), 12,80 (br. s., 1H).

#### Ejemplo 2-75-2

##### Ácido 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico, enantiómero B

Se disolvieron 0,81 g (1,74 mmoles) de 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B (Ejemplo 2-64-2) en 7,24 ml de dioxano. Tras la adición de 0,081 g (3,39 mmoles) de hidróxido de litio y 2,41 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. Se eliminó el solvente y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). Tras ajustar el pH de la mezcla a pH 4 mediante adición de HCl 1 M, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y después se secó durante la noche, rindiendo 0,74 g (90%) del compuesto deseado.

UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,36 min; m/z = 462,2 (EP+, M+1).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,25 (m, 10H), 1,39 (d, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,66 - 1,87 (m, 1H), 1,93 (br. s., 2H), 2,07 (t, 1H), 4,80 (br. s., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,70 - 7,85 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 10,15 (br. s., 1H), 12,77 (br. s., 1H).

Se prepararon los ejemplos en la Tabla 15 de una manera análoga al Ejemplo 2-75, mediante saponificación de los ésteres correspondientes, tal como se indica.

Tabla 15

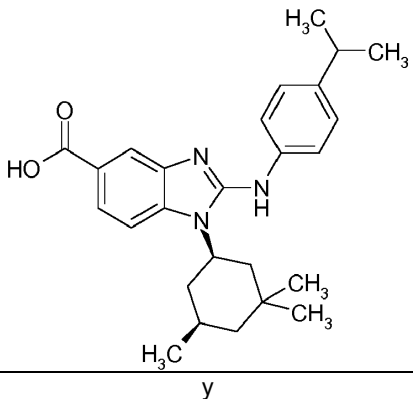
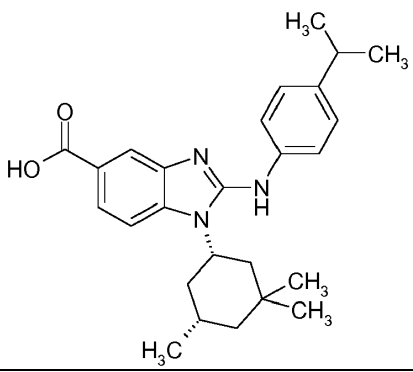
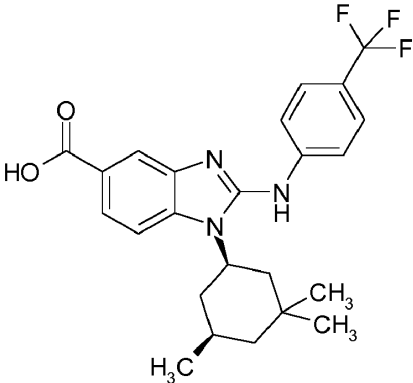
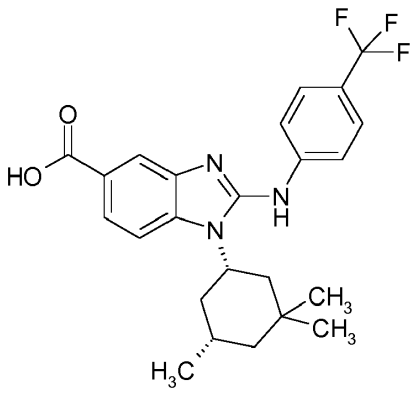
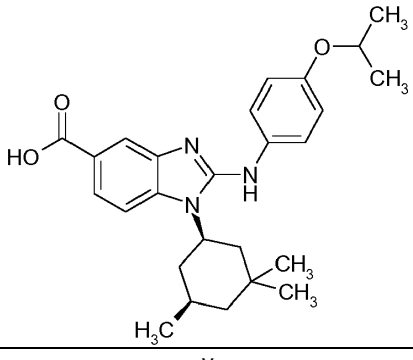
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-76		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,88 - 1,17 (m, 10H), 1,21 (d, 6H), 1,39 (d, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 1H), 1,90 (br. s., 2H), 2,06 (t, 1H), 2,89 (dt, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,70 (muy ancho s, 1H), 12,70 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-66
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,27 min; m/z = 420,2 (EP+, M+1).	
	Ácido (±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico		
2-76-1	Ácido 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,20 (m, 10H), 1,21 (d, 6H), 1,39 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 1H), 1,90 (br. s., 2H), 2,08 (t, 1H), 2,89 (dt, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,70 - 7,85 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 10,20 (s muy ancho, 1H), 12,80 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-66-1
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,37 min; m/z = 420,3 (EP+, M+1).	
2-76-2	Ácido 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,20 (m, 10H), 1,21 (d, 6H), 1,39 (d, 1H), 1,55 (d, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 1H), 1,92 (br. s., 2H), 2,08 (t, 1H), 2,89 (dt, 1H), 4,81 (br. s., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,71 - 7,87 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 10,50 (s muy ancho, 1H), 12,88 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-66-2
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,34 min; m/z = 420,3 (EP+, M+1).	

Tabla 15 (continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-77		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,16 (m, 10H), 1,34 - 1,49 (m, 2H), 1,72 - 1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,64 - 4,79 (m, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 4H), 7,86 - 8,00 (m, 3H), 9,39 (s, 1H), 12,55 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-67
			
	Ácido (±) 2-([4-(trifluorometil)fenil]amino)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico		
2-78		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,19 (m, 10H), 1,22 (d, 6H), 1,40 (t, 2H), 1,70 - 1,97 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 1H), 4,65 (br. s., 1H), 6,90 (d, 2H), 7,48 - 7,66 (m, 4H), 7,83 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,40 (br. s. 1H).	Ejemplo 2-68

5

10

Tabla 15 (continuación)

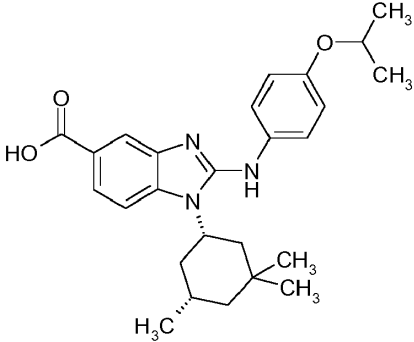
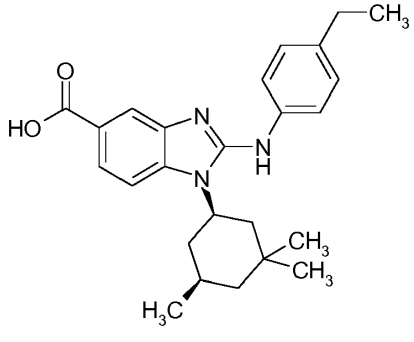
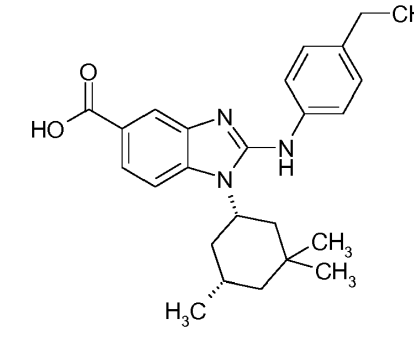
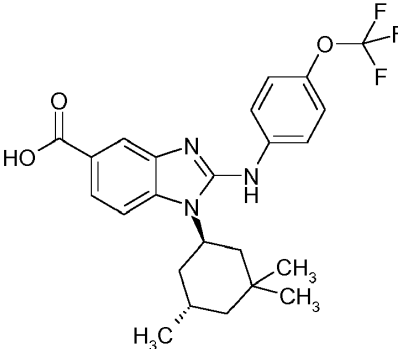
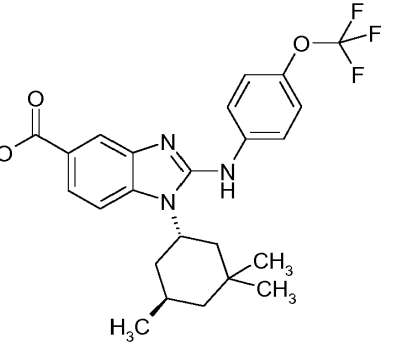
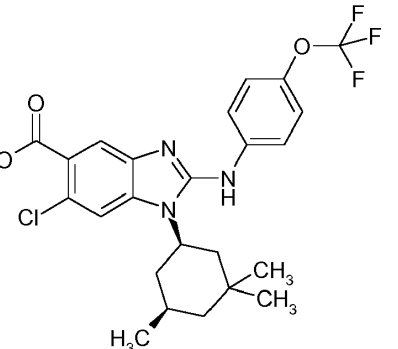
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
			
	<p>Ácido (±) 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico</p>		
2-79		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,17 min; m/z = 406,2 (EP+, M+1).	Ejemplo 2-65
	y		
			
	<p>(±) 2-[(4-etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico</p>		

Tabla 15 (continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-80	 <p style="text-align: center;">y</p>	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,04 - 1,16 (m, 6H), 1,27 (dd, 1H), 1,40 - 1,55 (m, 2H), 1,58 - 1,72 (m, 1H), 2,09 - 2,45 (m, 3H), 4,76 (br. s., 1H), 7,37 (d, 2H), 7,59 - 7,82 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 9,48 (br. s., 1H), 12,65 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-69
			
	Ácido (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico	UPLC-EM, R <sub>t</sub> = 1,35 min; m/z = 462,2 (EP+, M+1).	
2-81	 <p style="text-align: center;">y</p>	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,26 (m, 10H), 1,29 - 1,46 (m, 2H), 1,67 - 1,92 (m, 3H), 2,00 (t, 1H), 4,65 (br. s., 1H), 7,34 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,74 - 7,88 (m, 3H), 9,22 (s, 1H), 12,89 (br. s., 1H).	Ejemplo 2-74

5

10

Tabla 15 (continuación)

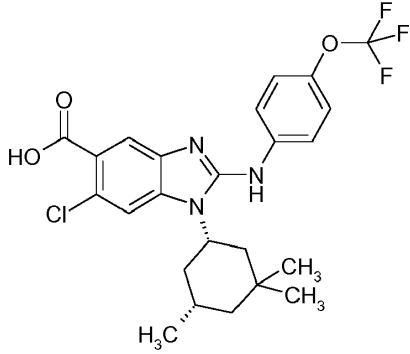
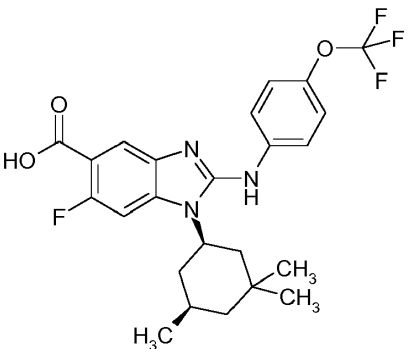
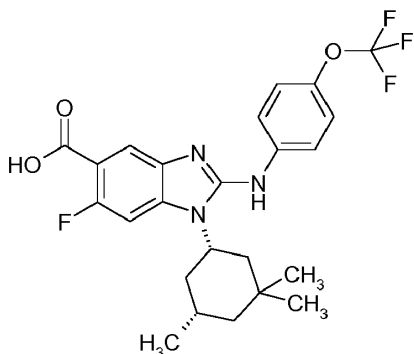
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
		UPLC-EM: $R_t = 1,47$ min; $m/z = 496,2$ (EP+, M+1).	
	Ácido (±) 6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico		
2-81-1	Ácido 6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,87 - 1,28 (m, 10H), 1,35 (d, 1H), 1,49 (d, 1H), 1,65 - 1,82 (m, 1H), 1,84 - 2,13 (m, 3H), 4,74 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,62 - 7,92 (m, 4H), 9,98 (br. s., 1H), 13,1 (muy ancho, 1H).	Ejemplo 2-74-1
		UPLC-EM: $R_t = 1,49$ min; $m/z = 496,2$ (EP+, M+1).	
2-81-2	Ácido 6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,89 - 1,28 (m, 10H), 1,35 (d, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,65 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 2,12 (m, 3H), 4,72 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,62 - 7,92 (m, 4H), 10,05 (br. s., 1H), 13,0 (br. s., 1H), UPLC-EM: $R_t = 1,48$ min; $m/z = 496,2$ (EP+, M+1).	Ejemplo 2-74-2
2-82		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,88 - 1,12 (m, 9H), 1,19 (d, 1H), 1,34 (d, 1H), 1,45 (d, 1H), 1,67 - 1,96 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 7,39 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,72 - 7,85 (m, 3H), 9,59 - 9,91 (m, 1H), 12,9 (muy ancho, 1H).	Ejemplo 2-73
	y		



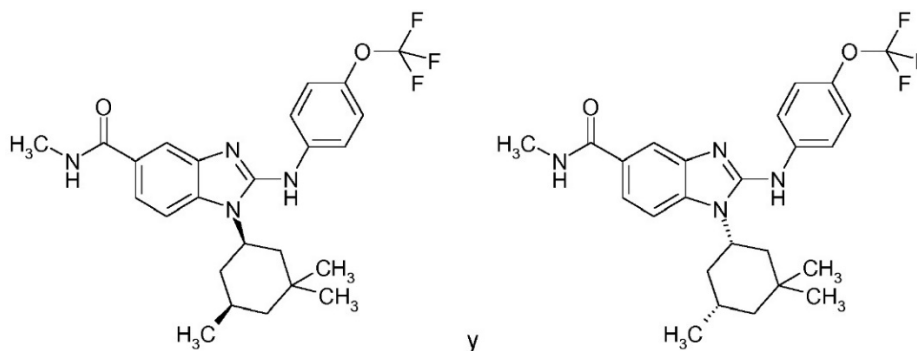
Tabla 15 (continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
		UPLC-EM: $R_t = 1,43$ min; $m/z = 480,2$ (EP+, M+1).	
	Ácido (±) 6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico		
2-82-1	Ácido 6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,89 - 1,02 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,15 - 1,28 (m, 1H), 1,32 (d, 1H), 1,51 (d, 1H), 1,74 (q, 1H), 1,91 (d, 2H), 2,05 (t, 1H), 4,78 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,64 - 7,88 (m, 4H), 10,37 (br. s., 1H), 13,0 (muy ancho).	Ejemplo 2-73-1
		UPLC-EM: $R_t = 1,42$ min; $m/z = 480,2$ (EP+, M+1).	
2-82-2	Ácido 6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,89 - 1,02 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,14 - 1,28 (m, 1H), 1,34 (d, 1H), 1,48 (d, 1H), 1,74 (q, 1H), 1,89 (d, 2H), 2,04 (t, 1H), 4,74 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 10,00 (br. s., 1H), 13,0 (muy ancho).	Ejemplo 2-73-2
		UPLC-EM: $R_t = 1,43$ min; $m/z = 480,2$ (EP+, M+1).	

Ejemplo 2-83

5

(±) *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

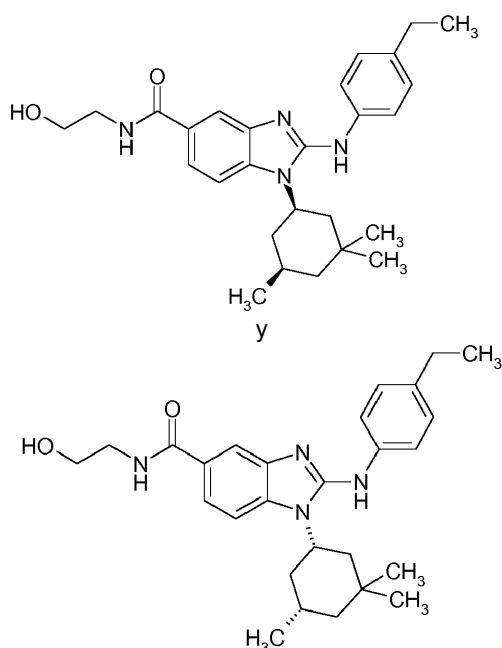


- 10 Se disolvieron 0,40 g (0,867 mmoles) de ácido (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-75) en 2,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Tras la adición de 0,45 ml (2,60 mmoles) de base de Hünig, 0,52 ml (1,04 mmoles) de una solución 2 M de metilamina en tetrahydrofurano y una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propano-fosfónico T<sub>3</sub>P (al 50% en *N,N*-dimetilformamida), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). Tras la adición de éter metil-terc-butílico, la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico (25 ml cada vez). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina. Tras
- 15

secar sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y se purificó el residuo (Isolera, eluyentes: acetato de etilo/hexano), rindiendo 0,137 g de unos polvos blancos, que se purificaron adicionalmente mediante HPCL, rindiendo finalmente el compuesto deseado (8,4 mg, 2%). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 - 1,16 (m, 10H), 1,33 - 1,46 (m, 2H), 1,71 - 1,94 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,78 (d, 3H), 4,67 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,51 - 7,62 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

#### Ejemplo 2-84

(±) 2-[(4-etilfenil)amino]-N-(2-hidroxietil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



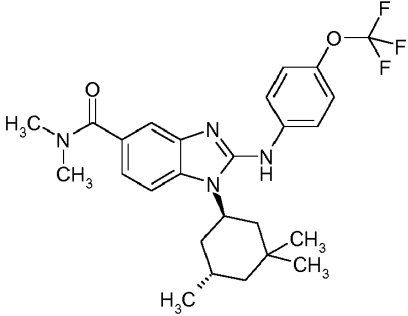
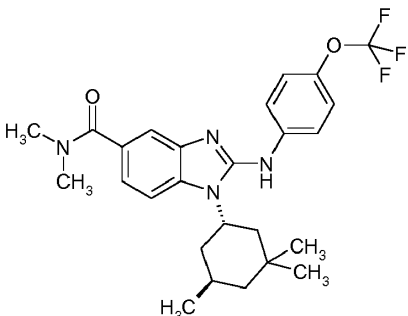
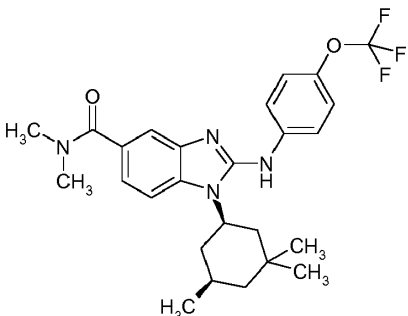
Se disolvieron 0,40 g (0,99 mmoles) de ácido (±) 2-[(4-etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-79) en 6,1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 0,06 g (0,99 mmoles) de etanolamina, 0,62 g (1,18 mmoles) de PyBOP y 0,21 ml (1,18 mmoles) de base de Hünig y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml). Tras la adición de éter metil-terc-butílico (20 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con éter metil-terc-butílico (30 ml cada vez). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina. Tras secar sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante HPLC, rindiendo 0,25=52,8% del compuesto deseado.

UPLC-EM (método B):  $R_t = 1,39$  min;  $m/z = 449,3$  (EP+, M+1).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 - 1,20 (m, 13H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 1,68 - 1,93 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,50 - 2,61 (m, 2H), 3,25 - 3,37 (m, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente, 2H), 3,51 (q, 2H), 4,58 - 4,72 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,80 (s, 1H).

Se prepararon los ejemplos en la Tabla 16 de una manera análoga al Ejemplo 2-83 o 2-84, utilizando los materiales de partida (MP) correspondientes y utilizando T<sub>3</sub>P o PyBOP en la etapa de acoplamiento, tal como se indica. En caso apropiado, se obtuvieron ácidos carboxílicos tras la etapa de acoplamiento, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2-75.

Tabla 16

Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
2-85, (2-80)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,03 - 1,16 (m, 6H), 1,26 (dd, 1H), 1,35 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 2,05 - 2,42 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 4,70 (br. s., 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 9,04 (s, 1H).
	y 	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,49 min; m/z = 489,2 (EP+, M+1, método B).
	(±) <i>N</i> -metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>trans</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, (T <sub>3</sub> P)	
2-86, (2-75)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,14 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 3H), 1,96 - 2,14 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 4,57 - 4,76 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 2H), 9,11 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,48 min; m/z = 489,2 (EP+, M+1, método B).

5

10

Tabla 16 (continuación)

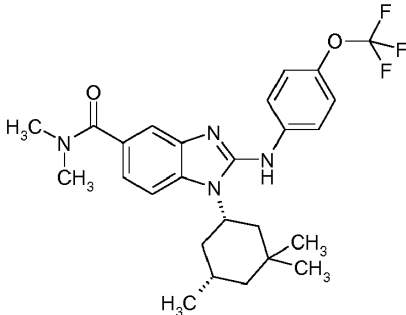
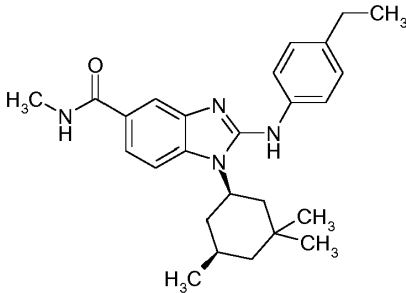
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	(±) <i>N,N</i> -dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, (T <sub>3</sub> P)	
2-86-1, (2-75)	<i>N,N</i> -dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x20 mm; inyección: 141 mg en 6 x 0,5 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 14,9 - 18,2 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,14 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 3H), 1,96 - 2,12 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 4,60 - 4,76 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 - 7,90 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).
2-86-2, (2-75)	<i>N,N</i> -dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x20 mm; inyección: 141 mg en 6 x 0,5 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 25 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 19,0 - 24,3 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,18 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 3H), 2,00 - 2,14 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 4,59 - 4,78 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).
2-87, (2-79)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,84 - 1,21 (m, 13H), 1,32 - 1,48 (m, 2H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,44 - 2,62 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,78 (d, 3H), 4,60 - 4,73 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,79 (s, 1H).
	y	

Tabla 16 (continuación)

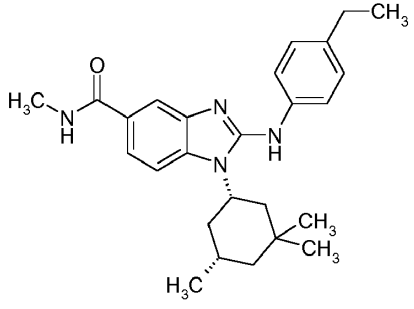
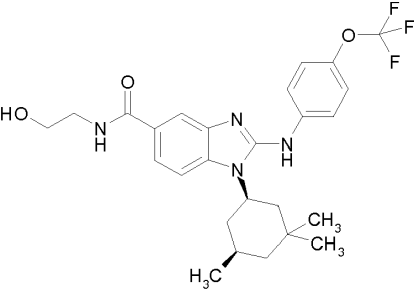
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,39$ min; $m/z = 419,3$ (EP+, M+1, método B).
	(±) <i>N</i> -metil-2-[[4-(etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, (T3P)	
2-87-1, (2-79)	<i>N</i> -metil-2-[[4-(etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 $\mu$ m 250x30 mm; inyección: 114 mg en 2 x 1,25 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 15,8 - 18,2$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,22 (m, 13H), 1,32 - 1,46 (m, 2H); 1,69 - 1,98 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,49 - 2,61 (q, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,77 (d, 3H), 4,65 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,79 (s, 1H).
2-87-2, (2-79)	<i>N</i> -metil-2-[[4-(etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 $\mu$ m 250x30 mm; inyección: 114 mg en 2 x 1,25 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; $R_t = 19,1 - 22,5$ min.
		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,22 (m, 13H), 1,32 - 1,46 (m, 2H); 1,69 - 1,96 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,49 - 2,61 (q, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,78 (d, 3H), 4,65 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,79 (s, 1H).
2-88, (2-75)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,88 - 1,19 (m, 10H), 1,32 - 1,49 (m, 2H), 1,66 - 1,82 (m, 1H), 1,86 (br., 2H), 2,05 (t, 1H), 3,16 - 3,40 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 3,44 - 3,58 (m, 2H), 4,67 (br. s., 2H), 7,33 (d, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,14 (br. s., 1H).

Tabla 16 (continuación)

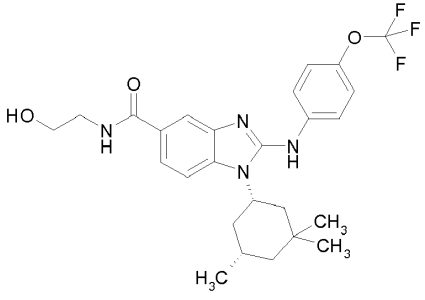
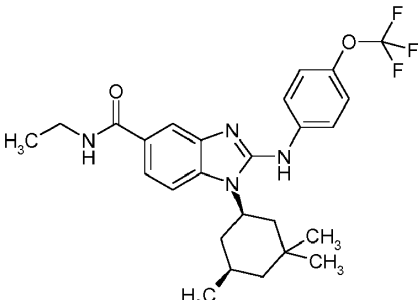
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
	 <p data-bbox="421 696 868 801">(±) <i>N</i>-(2-hidroxietyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, (PyBOP)</p>	<p data-bbox="924 412 1401 465">UPLC-EM: <math>R_t = 1,38</math> min; <math>m/z = 505,2</math> (EP+, M+1, método B).</p>
2-88-1, (2-75)	<p data-bbox="421 806 868 913"><i>N</i>-(2-hidroxietyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A</p>	<p data-bbox="924 806 1430 1003">Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5<math>\mu</math>M 250x30 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 295 mg en 30 x 0,1 ml de DCM/<i>N,N</i>-DMF (4:1); solvente: CO<sub>2</sub>/ etanol (65:35) y dietilamina al 0,2% v.; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; <math>R_t = 4,0 - 4,8</math> min.</p>
		<p data-bbox="924 1008 1422 1191">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,89 - 1,21 (m, 10H), 1,39 (d, 2H), 1,70 - 2,01 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,29 - 3,38 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 3,45 - 3,57 (m, 2H), 4,60 - 4,76 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 9,13 (s, 1H).</p>
2-88-2, (2-75)	<p data-bbox="421 1196 868 1303"><i>N</i>-(2-hidroxietyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B</p>	<p data-bbox="924 1196 1430 1393">Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5<math>\mu</math>M 250x30 mm; presión (salida): 100 bar; temperatura: 40°C; inyección: 295 mg en 30 x 0,1 ml de DCM/<i>N,N</i>-DMF (4:1); solvente: CO<sub>2</sub>/ etanol (65:35) y dietilamina al 0,2% v.; caudal: 80 ml/ min; detección: UV 254 nm; <math>R_t = 5,7 - 7,5</math> min.</p>
		<p data-bbox="924 1397 1422 1581">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,89 - 1,21 (m, 10H), 1,35 - 1,48 (m, 2H), 1,70 - 2,01 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,29 - 3,38 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 4,60 - 4,76 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 9,13 (s, 1H).</p>
2-89, (2-75)		<p data-bbox="924 1585 1422 1783">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,88 - 1,18 (m, 13H), 1,33 - 1,50 (m, 2H), 1,67 - 1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,19 - 3,36 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 4,67 (br. s., 1H), 7,32 (d, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 9,11 (s, 1H).</p>
	y	

Tabla 16 (continuación)

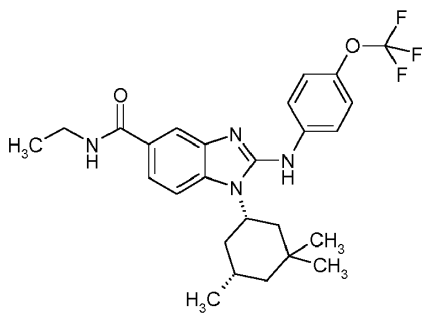
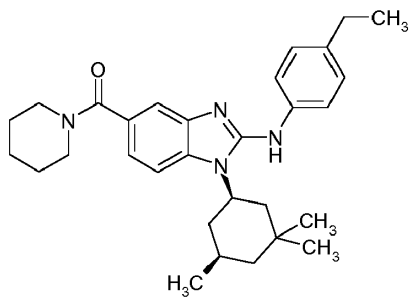
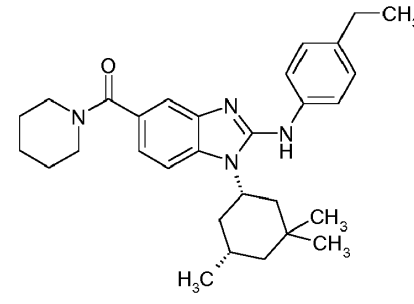
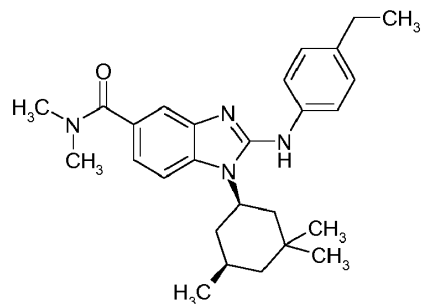
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,48$ min; $m/z = 489,2$ (EP+, M+1, método B).
(±) <i>N</i> -etil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, (PyBOP)		
2-90, (2-79)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,81 - 1,28 (m, 13H), 1,28 - 1,65 (m, 8H), 1,62 - 1,92 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,39 - 2,66 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 3,45 (br. s., 4H), 4,66 (br. s., 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,45 - 7,69 (m, 3H), 8,76 (s, 1H).
	y	
		UPLC-EM: $R_t = 1,59$ min; $m/z = 473,3$ (EP+, M+1, método B).
(±) {2-[(4-etilfenil)amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-yl}(piperidin-1-yl)metanona, (PyBOP)		
2-91, (2-79)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,22 (m, 13H), 1,33 - 1,46 (m, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 2,46 - 2,60 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,97 (s, 6H), 4,65 (br., 1H), 7,03 (d, 1H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 8,77 (s, 1H), UPLC-EM: $R_t = 1,52$ min; $m/z = 433,2$ (EP+, M+1, método B).
	y	

Tabla 16 (continuación)

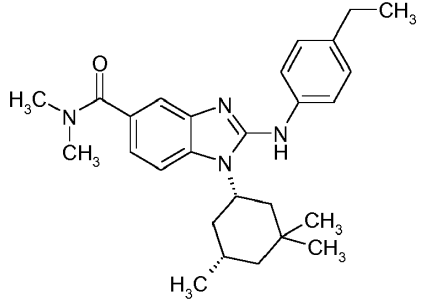
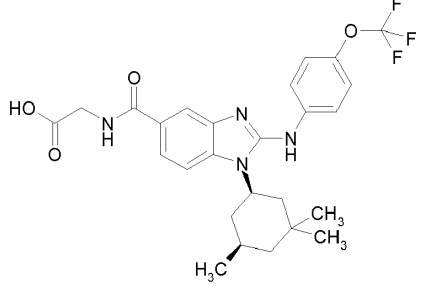
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	(±) 2-[(4-etilfenil)amino]- <i>N,N</i> -dimetil-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, (T <sub>3</sub> P)	
2-91-1, (2-79)	2-[(4-etilfenil)amino]- <i>N,N</i> -dimetil-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 99 mg en 2 x 1 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 15,7 - 18,2 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,93 - 1,20 (m, 13H), 1,41 (t, 2H), 1,68 - 1,95 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,44 - 2,62 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,99 (s, 6H), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,77 (s, 1H).
2-91-2, (2-79)	2-[(4-etilfenil)amino]- <i>N,N</i> -dimetil-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B	Sistema: Agilent Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 99 mg en 2 x 1 ml de diclorometano; solvente: hexano/ 2-propanol/ dietilamina (70:30:0,1); caudal: 40 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 20,9 - 24,3 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,93 - 1,20 (m, 13H), 1,41 (t, 2H), 1,66 - 1,95 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,44 - 2,62 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 2,97 (s, 6H), 4,58 - 4,73 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,77 (s, 1H).
2-92-1, (2-75-1)		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,23 (m, 10H), 1,39 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,77 - 1,92 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 3,92 (d, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,63 - 7,84 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,81 (br. s., 1H), 12,57 (br. s., 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,24 min; m/z = 519,2 (EP+, M+1).
	o	



Tabla 16 (continuación)

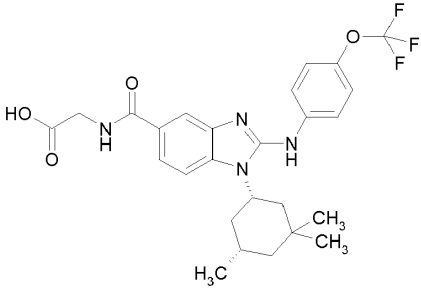
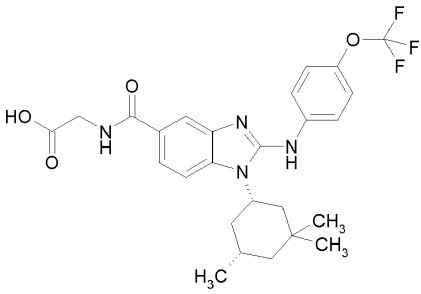
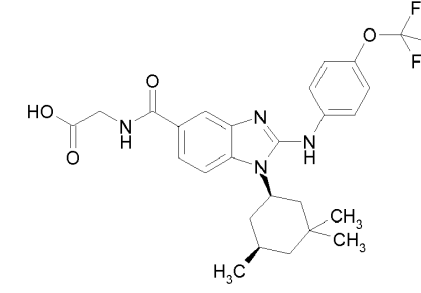
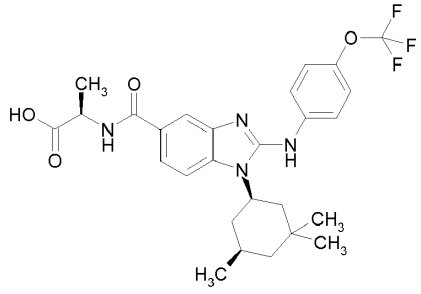
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
2-92-2, (2-75-2)	<p data-bbox="411 694 896 770"><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]glicina, enantiómero A, (PyBOP)</p> 	<p data-bbox="922 779 1425 945">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,21 (m, 10H), 1,39 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,72 - 1,99 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 3,92 (d, 2H), 4,76 (br. s., 1H), 7,43 (d, 2H), 7,63 - 7,84 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,81 (br. s., 1H), 12,57 (br. s., 1H).</p>
	o	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,21 min; m/z = 519,2 (EP+, M+1).
		
2-93-1, (2-75-1)	<p data-bbox="411 1496 896 1572"><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]glicina, enantiómero B, (PyBOP)</p> 	<p data-bbox="922 1581 1425 1747">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 - 1,25 (m, 11H), 1,40 (d, 3H), 1,53 (d, 1H), 1,70 - 2,18 (m, 4H), 4,41 (quint, 1H), 4,78 (br., 1H), 7,42 (d, 2H), 7,65 - 7,89 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,62 (br., 1H), 10,50 (muy ancho, 1H), 12,50 (muy ancho, 1H).</p>
	o	

Tabla 16 (continuación)

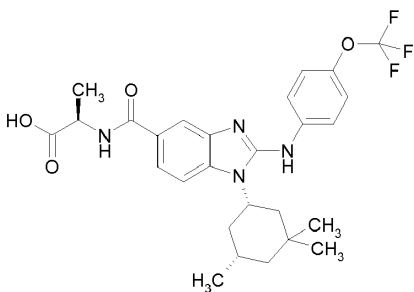
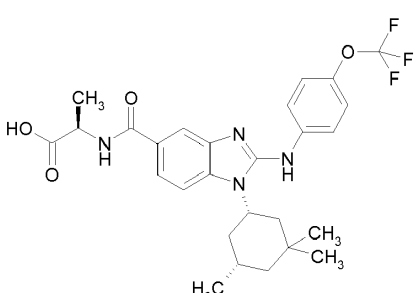
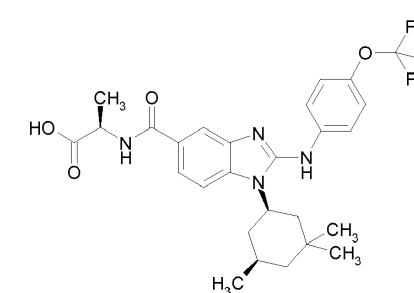
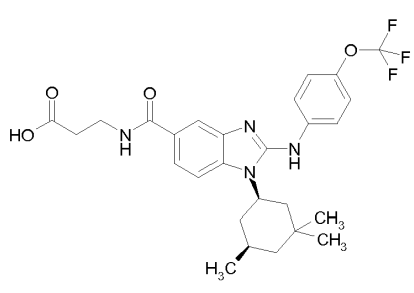
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,25$ min; $m/z = 533,2$ (EP+, M+1).
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-D-alanina, diastereómero A, (PyBOP)</p>	
2-93-2, (2-75-2)		RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,93 - 1,20 (m, 11H), 1,40 (d, 3H), 1,53 (d, 1H), 1,66 - 1,85 (m, 1H), 1,93 (br., 2H), 2,08 (t, 1H), 4,41 (quint, 1H), 4,77 (br., 1H), 7,42 (d, 2H), 7,61 - 7,87 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,62 (br. s., 1H), 10,00 (muy ancho, 1H), 12,50 (br., 1H).
	O	
		UPLC-EM: $R_t = 1,30$ min; $m/z = 533,2$ (EP+, M+1)
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-D-alanina, diastereómero B, (PyBOP)</p>	
2-94-1, (2-75-1)		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,92 - 1,20 (m, 10H), 1,32 - 1,55 (m, 2H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 3,37 - 3,52 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 4,62 - 4,80 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 - 7,86 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,44 (br., 1H), 9,51 (muy ancho, 1H), 12,19 (muy ancho, 1H).
	O	

Tabla 16 (continuación)

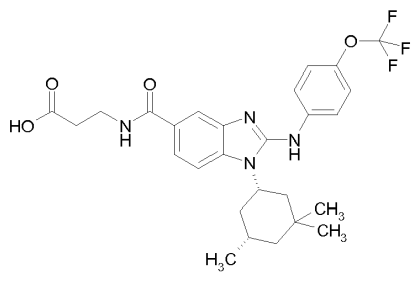
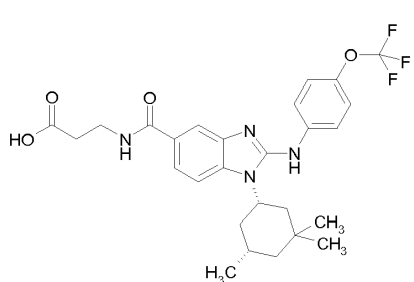
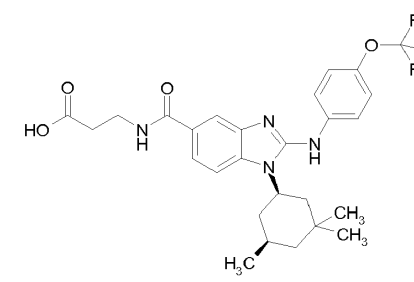
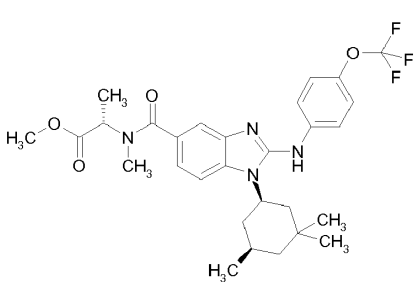
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-β-alanina, enantiómero A, (PyBOP)</p>	<p>UPLC-EM: <math>R_t = 1,27</math> min; <math>m/z = 533,2</math> (EP+, M+1).</p>
2-94-2, (2-75-2)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,92 - 1,20 (m, 10H), 1,32 - 1,41 (m, 1H), 1,50 - 1,60 (m, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,84 - 2,01 (m, 2H), 2,08 (t, 1H), 2,47 - 2,56 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal del solvente), 3,37 - 3,52 (m, 2H, parcialmente oculto por la señal de agua del solvente), 4,75 - 4,88 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 - 7,81 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 8,53 (br., 1H), 12,20 (muy ancho, 1H), UPLC-EM: <math>R_t = 1,23</math> min; <math>m/z = 533,2</math> (EP+, M+1).</p>
	o	
		
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-β-alanina, enantiómero B, (PyBOP)</p>	
2-95-1, (2-75-1)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,92 - 1,16 (m, 10H), 1,31 - 1,50 (m, 5H), 1,71 - 1,98 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,89 (br. s., 3H), 3,69 (s, 3H), 4,69 (t, br.) and 4,90 (br., combinado, 2H), 7,07 (br. s., 1H), 7,27 - 7,48 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,10 (s, 1H).</p>
	o	<p>UPLC-EM: <math>R_t = 1,40</math> min; <math>m/z = 561,3</math> (EP+, M+1).</p>

Tabla 16 (continuación)

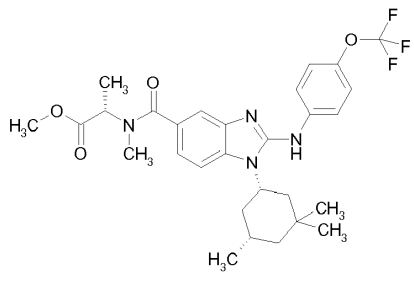
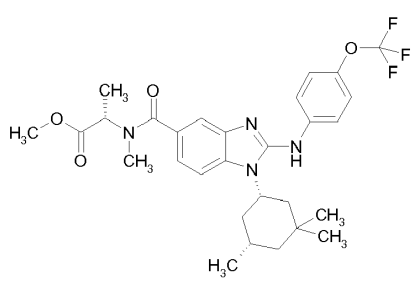
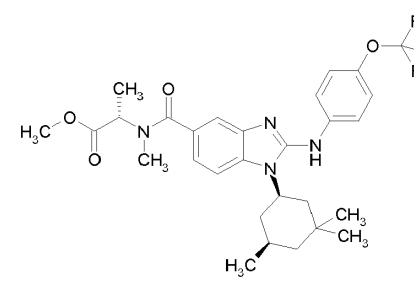
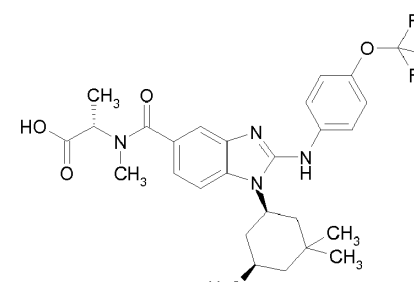
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>L</i>-alaninato de metilo, diastereómero A, (PyBOP)</p>	
2-95-2, (2-75-2)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 - 1,18 (m, 10H), 1,31 - 1,50 (m, 5H), 1,69 - 1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,89 (br. s., 3H), 3,67 (s, 3H), 4,69 (t, br.) and 4,90 (br., combinado, 2H), 7,07 (br. s., 1H), 7,27 - 7,48 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,10 (s, 1H).</p>
	O	
		<p>UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,39 min; m/z = 561,3 (EP+, M+1),</p>
	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>L</i>-alaninato de metilo, diastereómero B, (PyBOP)</p>	
2-96-1, (2-95-1)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,93 - 1,18 (m, 10H), 1,28 - 1,57 (m, 5H), 1,77 (q, 1H), 1,90 (br., 2H), 2,08 (t, 1H), 2,86 (br. s., 3H), 4,42 (br.) and 4,71 (br.) and 4,90 (br., combinado 2H), 7,12 (br. s., 1H), 7,28 -7,47 (m., 3H), 7,62 - 7,85 (m, 3H), 9,65 (muy ancho, 1H), 12,8 (muy ancho, 1H).</p>
	O	

Tabla 16 (continuación)

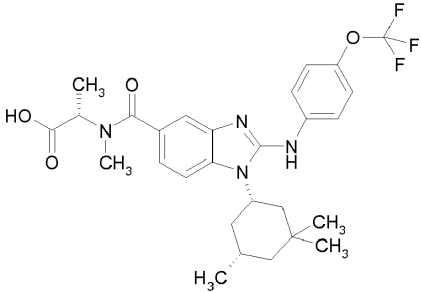
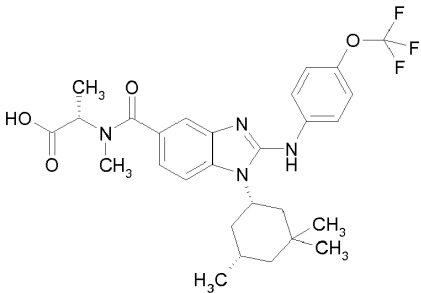
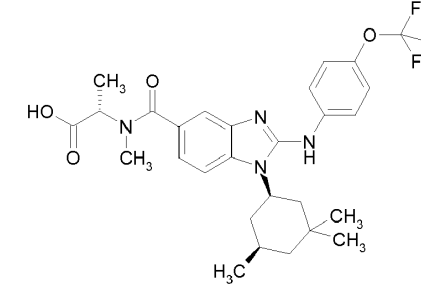
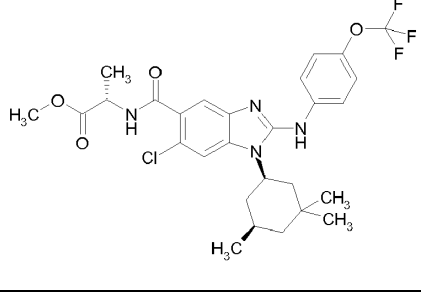
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il]carbonil]-<i>L</i>-alanina, diastereómero A</p>	
2-96-2, (2-95-2)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,92 - 1,18 (m, 10H), 1,28 - 1,46 (m, 4H), 1,58 (d, 1H), 1,75 (q, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 2H), 2,08 (t, 1H), 2,86 (br., s., 3H) 4,4 (br.) y 4,73 - 4,96 (m, combinado 2H), 7,21 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 10,6 (muy ancho, 1H), 12,9 (muy ancho, 1H).</p>
	o	
		<p>UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,26 min; m/z = 547,2 (EP+, M+1).</p>
	<p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il]carbonil]-<i>L</i>-alanina, diastereómero B</p>	
2-97, (2-81)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,85 - 1,08 (m, 8H), 1,08 - 1,27 (m, 2H), 1,30 - 1,48 (m, 5H), 1,68 - 2,09 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,45 (quint, 1H), 4,53 - 4,80 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,20 (s, 1H).</p>
	y	

Tabla 16 (continuación)

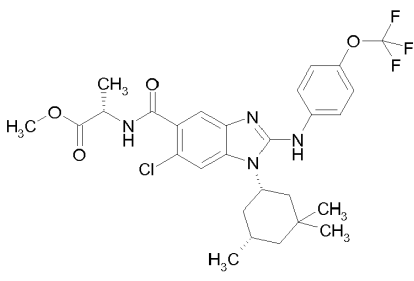
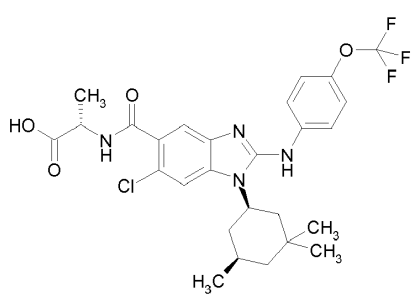
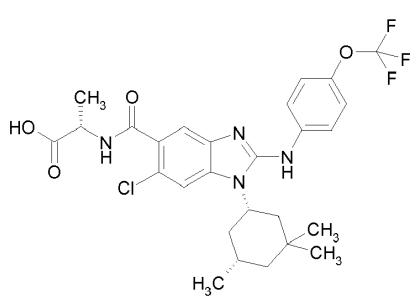
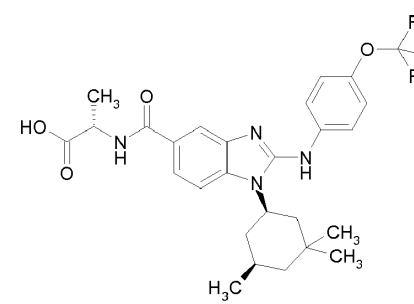
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,48$ min; $m/z = 581,2$ (EP+, M+1).
	<p><i>N</i>-[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>) 3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-L-alaninato de metilo, mezcla de diastereómeros, (PyBOP)</p>	
2-98, (2-97)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,95 - 1,10 (m, 8H), 1,11 - 1,27 (m, 2H), 1,30 - 1,49 (m, 5H), 1,68 - 2,09 (m, 4H), 4,38 (quint, 1H), 4,60 - 4,85 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,46 (muy ancho, 1H), 12,55 (muy ancho, 1H),  UPLC-EM: <math>R_t = 1,38</math> min; <math>m/z = 567,2</math> (EP+, M+1).</p>
	<b>y</b>	
		
	<p><i>N</i>-[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-L-alanina, mezcla de diastereómeros</p>	
2-99-1, (2-75-1)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> [ppm] = 0,91 - 1,29 (m, 10H), 1,31 - 1,48 (m, 4H), 1,53 (d, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 2,01 (m, 2H), 2,09 (t, 1H), 4,42 (quint, 1H), 4,78 (br., 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 - 7,85 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,09 (muy ancho, 1H), 12,45 (muy ancho, 1H).</p>
	<b>o</b>	UPLC-EM: $R_t = 1,31$ min; $m/z = 533,2$ (EP+, M+1),

Tabla 16 (continuación)

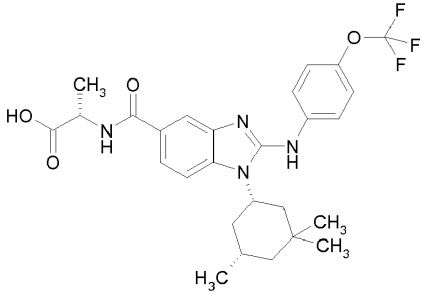
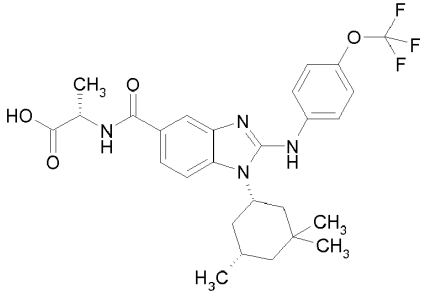
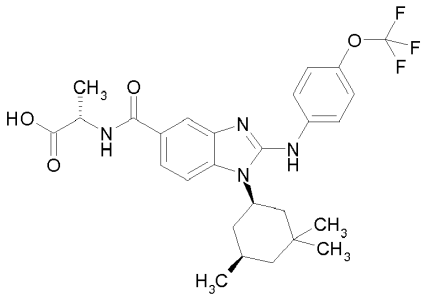
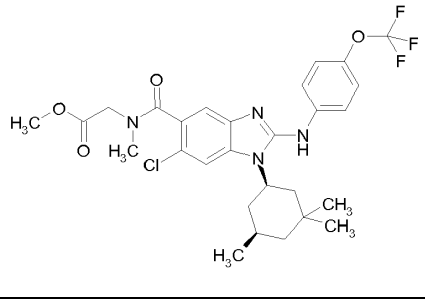
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonyl]-<i>L</i>-alanina, diastereómero A, (PyBOP)</p>	
2-99-2, (2-75-2)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,29 (m, 10H), 1,32 - 1,48 (m, 4H), 1,60 (d, 1H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 2,09 (t, 1H), 4,42 (quint, 1H), 4,87 (br., 1H), 7,49 (d, 2H), 7,68 - 7,96 (m, 5H), 8,71 (s, 1H), 10,9 (muy ancho, 1H), 12,55 (muy ancho, 1H).</p>
	o	
		<p>UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,25 min; m/z = 533,2 (EP+, M+1).</p>
	<p><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonyl]-<i>L</i>-alanina, diastereómero B, (PyBOP)</p>	
2-100, (2-81)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,48 (m, 12H), 1,68 - 2,12 (m, 4H), 2,82 y 3,02 (s, combinado 3H), 3,60 and 3,70 (s, combinado 3H), 4,05 y 4,30 (s, combinado 2H), 4,65 (br. s., 1H), 7,12 y 7,22 (s, combinado 1H), 7,33 (d, 2H), 7,64 - 7,88 (m, 3H), 9,19 (s, 1H),</p>
	y	

Tabla 16 (continuación)

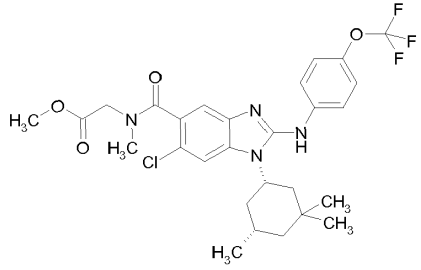
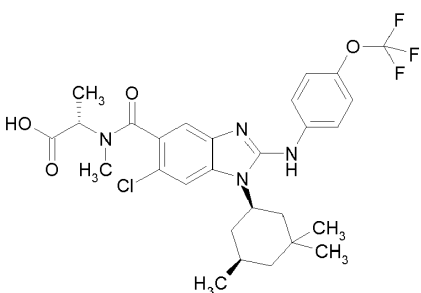
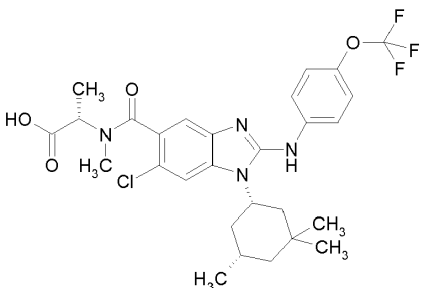
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,51$ min; $m/z = 581,2$ (EP+, M+1),
	(±) <i>N</i> -[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonyl]- <i>N</i> -metilglicinato de metilo, (T <sub>3</sub> P)	
2-101-1, (2-109-1)	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonyl]glicina, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,32 (m, 10H), 1,31 - 1,48 (m, 2H), 1,52 (br., 1H), 1,68 - 1,82 (m, 1H), 1,92 (br., 2H), 2,09 (t, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,99 and 4,14 (br. s., combinado 2H), 4,75 (br. s., 1H), 7,05 - 7,50, 4H), 7,65 - 7,88 (m, 3H), 12,8 (br., 1H).
		UPLC-EM: $R_t = 1,23$ min; $m/z = 533,2$ (EP+, M+1),
2-101-2, (2-109-2)	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonyl]glicina, enantiómero B	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,87 - 1,18 (m, 10H), 1,34 - 1,65 (m, 2H), 1,70 - 2,00 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,99 (br., 3H), 4,00 and 4,12 (br., 2H), 4,75 (br., 1H), 7,05 - 7,52 (m, 4H), 7,60 - 7,88 (m, 3H), 12,80 (br., 1H).
		UPLC-EM: $R_t = 1,25$ min; $m/z = 533,2$ (EP+, M+1).
2-102, (2-106)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,27 (m, 10H), 1,27 - 1,55 (m, 5H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 2,71 y 2,90 (s, 3H), 4,04 - 4,19 (m, 1H), 4,58 - 4,77 (m, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 7,38 (d, 2H), 7,78 (d, 3H), 9,61 (muy ancho, 1H), 12,85 (muy ancho, 1H).
	y	
		UPLC-EM: $R_t = 1,43$ min; $m/z = 581,2$ (EP+, M+1).
	<i>N</i> -[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbonyl]- <i>N</i> -metil-L-alanina, mezcla de diastereómeros	



Tabla 16 (continuación)

Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
2-102-1, (2-106-1)	<i>N</i> -[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)carbonil]- <i>N</i> -metil-L-alanina, diastereómero A	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,57 (15H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 2,71 and 2,89 (s, 3H), 3,99 - 4,16 (m, 1H), 4,69 (br., 1H), 7,10 - 7,26 (muy ancho, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,66 - 7,89 (m, 3H), 9,70 (muy ancho, 1H), 12,85 (muy ancho, 1H).
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,44 min; m/z = 581,2 (EP+, M+1).
2-102-2, (2-106-2)	<i>N</i> -[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)carbonil]- <i>N</i> -metil-L-alanina, diastereómero B	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,57 (15H), 1,70 - 2,11 (m, 4H), 2,72 y 2,91 (s, 3H), 3,99 - 4,16 (m, 1H), 4,69 (br., 1H), 7,10 - 7,26 (muy ancho, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,70 - 7,89 (m, 3H), 9,70 (muy ancho, 1H), 12,85 (muy ancho, 1H).
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,43 min; m/z = 581,2 (EP+, M+1).
2-103, (2-100)		RMN- <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,92 - 1,50 (m, 12H), 1,68 - 2,09 (m, 4H), 2,80 y 3,01 (s, 3H), 3,98 - 4,34 (muy ancho, 2H), 4,65 (br. s., 1H), 7,12 y 7,20 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 9,50 (muy ancho, 1H), 12,80 (muy ancho, 1H).
	γ	
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,39 min; m/z = 567,2 (EP+, M+1).
	(±) <i>N</i> -[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)carbonil]- <i>N</i> -metilglicina	
2-104, (2-82)		RMN- <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,92 - 1,10 (m, 8H), 1,13 - 1,30 (m, 2H), 1,34 (d, 1H), 1,47 (br., 1H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 2,90 y 3,02 (s, 3H), 3,94 y 4,18 (s, 2H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 7,15 y 7,24 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 - 7,82 (m, 3H), 9,70 (muy ancho, 1H), 12,80 (muy ancho, 1H).
	γ	

Tabla 16 (continuación)

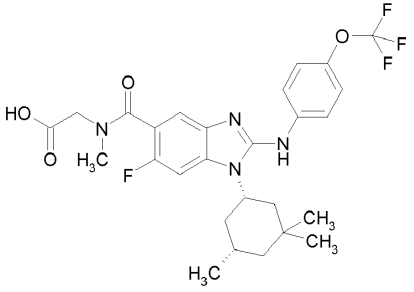
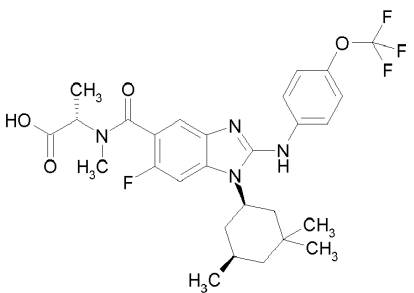
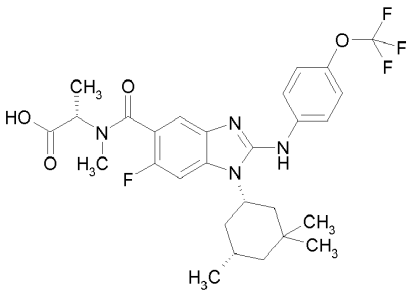
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		UPLC-EM: $R_t = 1,34$ min; $m/z = 551,2$ (EP+, M+1),
	<p>(±) <i>N</i>-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>N</i>-metilglicina, (PyBOP)</p>	
2-105, (2-126)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,46 (m, 14H), 1,52 (d, 1H), 1,65 - 2,00 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,79 y 2,90 (s, 3H), 4,21 y 4,98 (q, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 7,12 - 7,30 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,68 - 7,90 (m, 3H), 10,40 (muy ancho, 1H), 12,90 (muy ancho, 1H).
	$\gamma$	
		UPLC-EM: $R_t = 1,38$ min; $m/z = 565,2$ (EP+, M+1).
	<p><i>N</i>-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>N</i>-metil-L-alanina, mezcla de diastereoisómeros</p>	
2-105-1, (2-126-1)	<p><i>N</i>-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>N</i>-metil-L-alanina, diastereómero A</p>	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,57 (m, 15H), 1,65 - 2,00 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,80 y 2,89 (s, 3H), 4,35 y 4,98 (q, 1H), 4,70 (br. s., 1H), 7,12 - 7,30 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 9,75 (muy ancho, 1H), 12,85 (muy ancho, 1H).
2-105-2, (2-126-2)	<p><i>N</i>-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>N</i>-metil-L-alanina, diastereómero B</p>	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,90 - 1,46 (m, 14H), 1,53 (d, 1H), 1,69 - 2,00 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,80 y 2,89 (s, 3H), 4,22 y 4,97 (q, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 7,15 - 7,30 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,72 (dd, 2H), 7,82 (d, 1H), 10,50 (muy ancho, 1H).
		UPLC-EM: $R_t = 1,37$ min; $m/z = 565,2$ (EP+, M+1).

Tabla 16 (continuación)

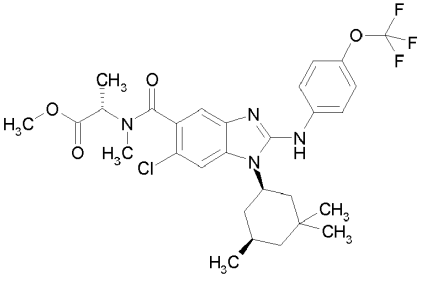
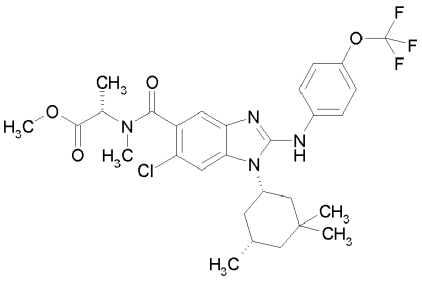
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
2-106, (2-81)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,30 (m, 10H), 1,30 - 1,50 (m, 5H), 1,70 - 2,10 (m, 4H), 2,72 and 2,89 (s, 3H), 3,58 - 3,78 y 4,15 - 4,32 (m, 4H), 4,65 (br., 1H), 7,12 y 7,22 (br., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63 - 7,87 (m, 3H), 9,19 (s, 1H).
y		
		UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,54 min; m/z = 595,2 (EP+, M+1).
	N-[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-N-metil-L-alaninato de metilo, mezcla de diastereoisómeros, (PyBOP)	
2-106-1, (2-81-1)	N-[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-N-metil-L-alaninato de metilo, diastereómero A, (PyBOP)	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5µm 250x30 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 101 mg en 20 x 0,1 ml de DCM/MeOH (1:1); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2); caudal: 100 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 5,2 - 6,2 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm]= 0,87 - 1,27 (m, 10H), 1,27 - 1,50 (m, 5H), 1,75 (d, 1H), 1,84 (br., 2H), 2,03 (t, 1H), 2,72 and 2,80 (s., 3H), 3,54 - 3,74 and 4,13 - 4,33 (m, 4H), 4,65 (br. s., 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,87 (m, 2H), 9,19 (s, 1H).
2-106-2, (2-81-2)	N-[(6-cloro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-N-metil-L-alaninato de metilo, diastereómero B, (PyBOP)	Sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5µm 250x30 mm; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; inyección: 101 mg en 20 x 0,1 ml de DCM/MeOH (1:1); solvente: CO <sub>2</sub> / 2-propanol (8:2); caudal: 100 ml/min; detección: UV 254 nm; R <sub>t</sub> = 6,5 - 7,7 min.
		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,90 - 1,30 (m, 10H), 1,30 - 1,50 (m, 5H), 1,70 - 2,10 (m, 4H), 2,72 y 2,89 (s, 3H), 3,55 - 3,75 y 4,15 - 4,32 (m, 4H), 4,65 (br., 1H), 7,22 (br., 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63 - 7,87 (m, 3H), 9,19 (s, 1H).

Tabla 16 (continuación)

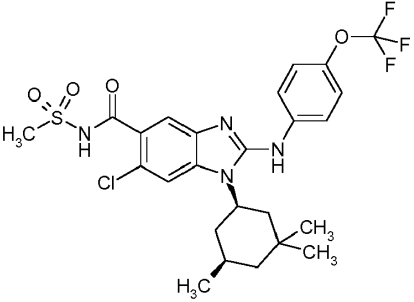
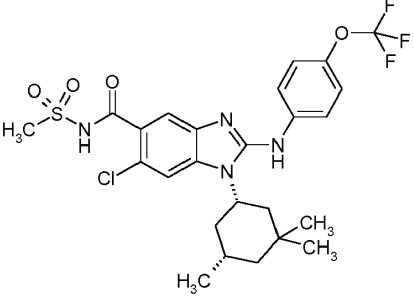
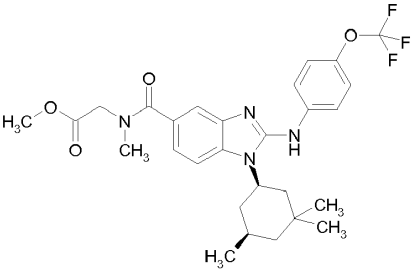
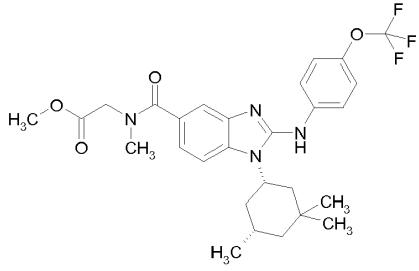
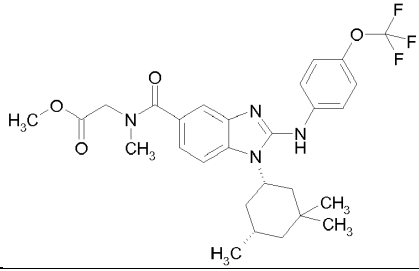
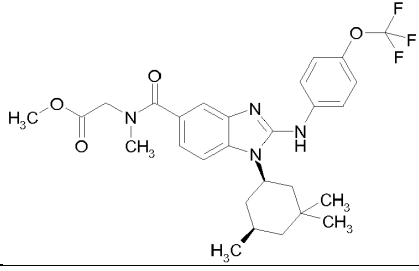
Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
2-107, (2-81)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ [ppm] = 0,98 - 1,20 (m, 9H), 1,26 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 2,18 (m, 2H), 3,35 (s, 3H, oculto por la señal del solvente), 4,60 - 4,74 (m, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,50 - 7,67 (m, 4H).
	<p style="text-align: center;">y</p> 	UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,46 min; m/z = 573,1 (EP+, M+1).
	<p style="text-align: center;">(±) 6-cloro-<i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, (T<sub>3</sub>P)</p>	
2-108-1, (2-75-1)	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A, (T<sub>3</sub>P)</p>	RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,31 (m, 10H), 1,40 (t, 2H), 1,74 - 1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,05 (s, 3H), 4,66 (br. s., 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,75 - 7,86 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,09 (br., 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 0,93 min; m/z = 539,2 (EP+, M+1, Método B).
2-108-2, (2-75-2)	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B, (T<sub>3</sub>P)</p>	RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,91 - 1,31 (m, 10H), 1,41 (t, 2H), 1,72 - 1,98 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 3,47 (s, 3H), 4,69 (br. s., 1H), 7,34 (d, 2H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,19 (br., 1H), 11,90 (s, 1H), UPLC-EM: R <sub>t</sub> = 1,39 min; m/z = 462,2 (material de partida) y 539,2 (EP+, M+1).
2-109-1, (2-75-1)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,89 - 1,18 (m, 10H), 1,32 - 1,50 (m, 2H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 3,00 (br., 3H), 3,68 (br., 3H), 4,09 - 4,29 (m, 2H), 4,68 (br. s., 1H), 6,91 - 7,15 (m, 1H), 7,22 - 7,48 (m, 3H), 7,53 - 7,68 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,13 (s, 1H).
	<p style="text-align: center;">o</p>	

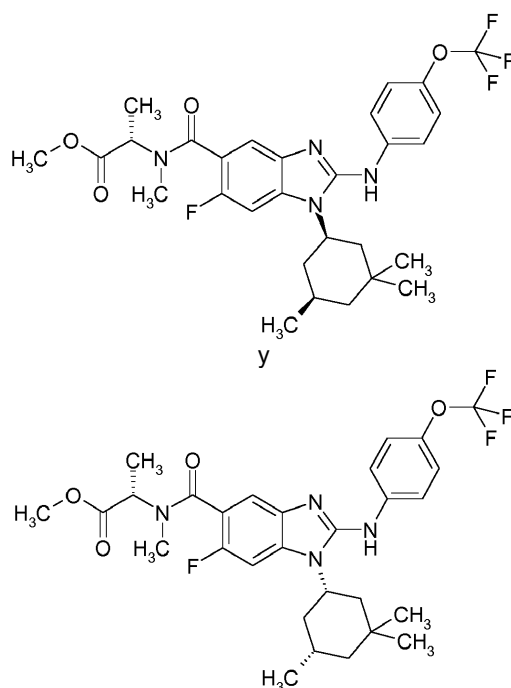
Tabla 16 (continuación)

Ejemplo, (MP)	Estructura/Nombre/Reactivo	Método / Datos analíticos
		
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il]carbonilo]gliciniato de metilo, enantiómero A, (T<sub>3</sub>P)</p>	
2-109-2, (2-75-2)		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,87 - 1,18 (m, 10H), 1,34 - 1,50 (m, 2H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 2,99 (br., 3H), 3,68 (br., 3H), 4,07 - 4,25 (m, 2H), 4,68 (br. s., 1H), 6,93 - 7,17 (m, 1H), 7,22 - 7,42 (m, 3H), 7,53 - 7,69 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,13 (s, 1H).</p>
	O	
		<p>UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,53 min; m/z = 547,2 (EP+, M+1, método B).</p>
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il]carbonilo]glicinato de metilo, enantiómero B, (T<sub>3</sub>P)</p>	

## Ejemplo 2-126

5

*N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonilo]-*N*-metil-L-alaninato de metilo



5 Se disolvieron 0,25 g (0,52 mmoles) de ácido ( $\pm$ ) 6-Fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-82) en 3,2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 0,10 g (0,63 mmoles) de hidrocloreto de *N*-metil-L-alaninato de metilo en 0,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y 0,15 ml (1,04 mmoles) de trietilamina. Tras la adición de 0,33 g (0,63 mmoles) de PyBOP, 0,27 ml (1,56 mmoles) de base de Hünig y 6,4 mg (0,05 mmoles) de *N,N*-dimetilaminopiridina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se proporcionó en una columna flash (20 g de eluyente: acetato de etilo). Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió con éter metil-terc-butílico. Tras el lavado con agua y solución hipersalina y el secado sobre sulfato sódico, se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo 0,26 g=81,5% del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

UPLC-EM:  $R_t$  = 1,50 min;  $m/z$  = 579 (EP+, M+1).

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0,89 - 1,28 (m, 10H), 1,28 - 1,49 (m, 5H), 1,67 - 1,94 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,77 - 2,92 (m, 3H), 3,57 - 3,73 (m, 3H), 4,32 - 4,49 y 4,90 - 5,00 (m, combinado 1H), 4,65 (br. s., 1H), 7,17 - 7,38 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,79 (dd, 2H), 9,14 (br. s., 1H).

#### Ejemplo 2-126-1

20 *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]carbonyl]-*N*-metil-L-alaninato de metilo, diastereómero A

25 La mezcla de diastereómeros de *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]carbonyl]-*N*-metil-L-alaninate de metilo (Ejemplo 2-126; 164 mg) se separó mediante SFC (sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5  $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 164 mg en 12 x 0,45 ml de metanol/diclorometano 4:1; solvente: CO<sub>2</sub>/ 2-propanol (78:22); caudal: 100 ml/ min; presión: 150 bar; temperatura: 40°C; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros, rindiendo 70 mg de compuesto del título (diastereómero A, intervalo de tiempos de retención: 7,5-9,5 min) y 75 mg de diastereómero B, descrito en el Ejemplo 2-126-2.

30 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 0.88 - 1.28 (m, 10H), 1.28 - 1.49 (m, 5H), 1.67 - 1.93 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.77 - 2.93 (m, 3H), 3.59 - 3.73 (m, 3H), 4.40 y 4.97 (q, combinado 1H), 4.65 (br. s., 1H), 7.16 - 7.38 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 2H), 9.13 (s, 1H).

#### Ejemplo 2-126-2

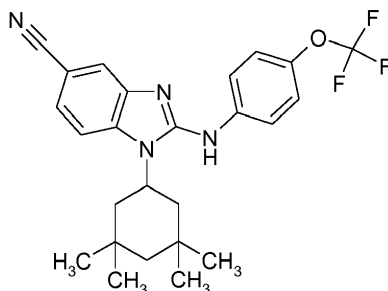
35 *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]carbonyl]-*N*-metil-L-alaninato de metilo, diastereómero B

40 La mezcla de diastereoisómeros *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il]carbonyl]-*N*-metil-L-alaninate de metilo (Ejemplo 2-126; 164 mg) se separó mediante SFC (sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA, 5  $\mu$ M 250x20 mm; inyección: 164 mg en 12 x 0,45 ml de metanol/diclorometano 4:1; solvente: CO<sub>2</sub>/2-propanol (78:22); caudal: 100 ml/ min; presión: 150 bar; temperatura: 40°C; detección: UV 254 nm) en sus diastereómeros, rindiendo 75 mg de compuesto del título (diastereómero B, intervalo de tiempos de retención: 10,5-13,5 min) y 70 mg de diastereómero B, descrito en el Ejemplo 2-126-1.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 0,88 - 1,28 (m, 10H), 1,28 - 1,49 (m, 5H), 1,69 - 1,95 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,78 - 2,91 (m, 3H), 3,58 - 3,74 (m, 3H), 4,40 y 4,98 (q, combinado 1H), 4,65 (br. s., 1H), 7,16 - 7,39 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).

5 Ejemplo 2-136

1-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo

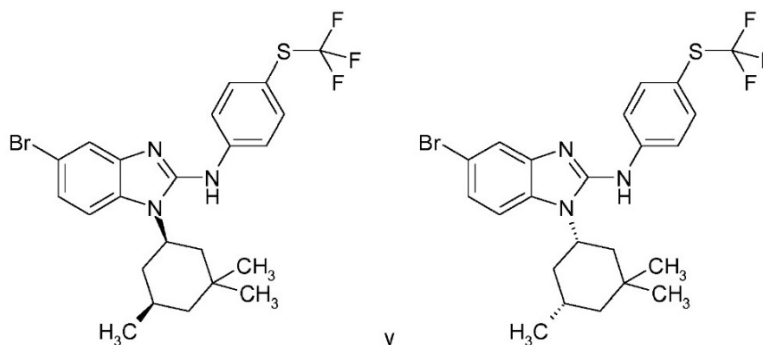


10 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 2-1, partiendo de 0,3 g (1,1 mmoles) de intermediario 1-15, rindiendo 0,42 g (81%) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 6 H), 1,13 (s, 6 H), 1,23 - 1,38 (m, 2 H), 1,54-1,61 (m, 2 H), 2,03 (t, 2 H), 4,68 (m, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,78-7,82 (m, 2H), 9,12 (s, 1 H).

15 Ejemplo 2-137

(±) 5-bromo-N-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina

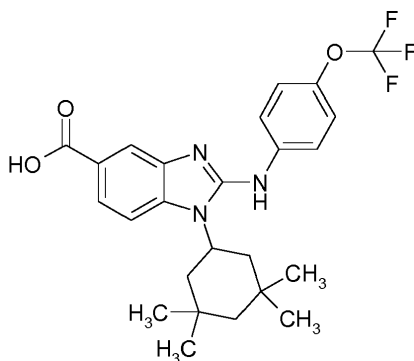


20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2-51, partiendo del intermediario 1-2 y 1-isotiocianato-4-[(trifluorometil)sulfanil]benceno (CAS n° [189281-95-6]).

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,90 - 1,18 (m, 10H), 1,32 - 1,48 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 2,01 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 9,35 (s, 1H). UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,81 min; m/z = 512,10 (EP+, M+1).

Ejemplo 2-139

30 Ácido 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



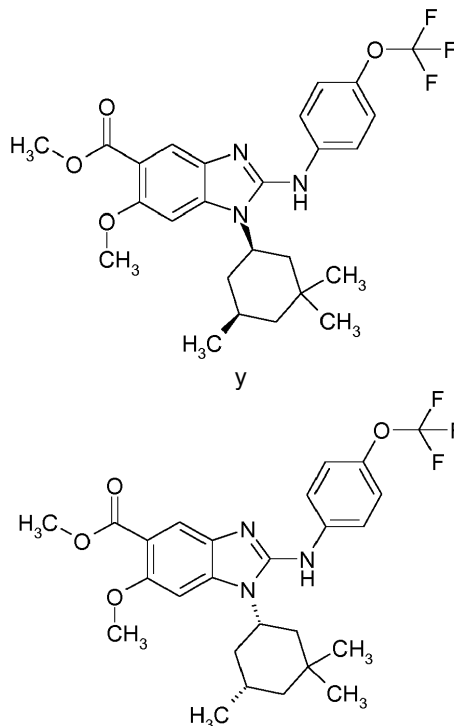
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 2-75, mediante saponificación del éster correspondiente del Ejemplo 2-72.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (s, 6 H), 1,11 (s, 6 H), 1,20 - 1,27 (m, 1 H), 1,31-1,36 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 2,05-2,10 (t, 2 H), 4,59 - 4,71 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,64 - 7,72 (m, 4 H), 7,92 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 12,42 - 12,57 (br.s., 1 H).

UPLC-EM: R<sub>t</sub> = 1,43 min; m/z = 476 (EP+, M+1).

#### Ejemplo 2-149

(±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



Análogamente al Ejemplo 2-1: se hizo reaccionar (±) 5-amino-2-metoxi-4-[[[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-31; 1,9 g, 6,0 mmoles) con 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (CAS n° [64285-95-6]; 1,0 eq., 1,3 g, 6,0 mmoles) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (2,0 eq., 1,5 g, 1,9 ml, 12 mmoles) en THF (95 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando, tras la purificación mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo) el compuesto del título (2,8 g, 83%) en forma de diastereómero cis racémico.

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 506; R<sub>t</sub> = 1,50 min (método E).

Los enantiómeros del material racémico del Ejemplo 2-149 se separaron mediante HPLC preparativa quiral (sistema: Agilent: Prep 1200, 2xbomba prep., DLA, MWD, Gilson: Manipulador de líquidos 215; columna: Chiralpak ID 5µm 250x30 mm; Solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); caudal: 50 ml/min; Temperatura: ta; Solución: 2108 mg / 19,5 ml de DCM/MeOH; Inyección: 39 x 0,5 ml; Detección: UV 254 nm) y se caracterizó analíticamente mediante HPLC quiral (sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak ID 3 µm 100x4,6 mm; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/ml de EtOH/MeOH 1:1; inyección: 5,0 µl; detección: DAD 254 nm).

#### Ejemplo 2-149-1

6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A

R<sub>t</sub> = 3,22 min.

#### Ejemplo 2-149-2

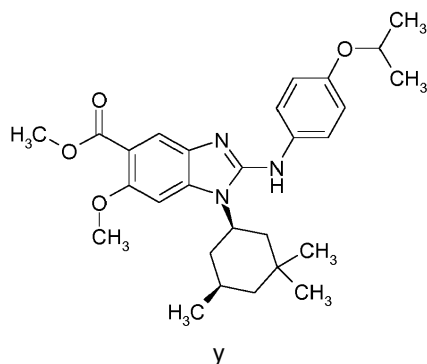
6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B



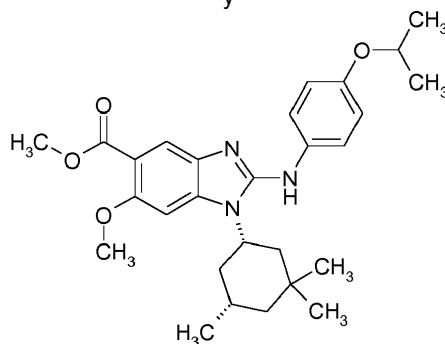
$R_t = 4,23$  min.

Ejemplo 2-150

5 (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetil-ciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



y



10 Una solución de (±) 5-amino-2-metoxi-4-[[*(cis)*-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-31; 500 mg, 1,56 mmoles) en THF (10 ml) se trató con 1-isotiocianato-4-(propán-2-iloxi)benzeno (1,00 eq., 302 mg, 1,56 mmoles) y se agitó a la ta durante 3 horas. Se añadió EDC (2,00 eq., 598 mg, 3,12 mmoles), la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se continuó con la agitación a esta temperatura durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta la ta y se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (al 10%). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución saturada de cloruro amónico y solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material obtenido se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/ acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (565 mg, 72%) en forma de diastereómero *cis* racémico.

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 480;  $R_t = 1,54$  min (método F).

Los enantiómeros del material racémico del Ejemplo 2-150 se separaron mediante HPLC preparativa quiral (sistema: Agilent: Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; Columna: Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm, n° 009 BF; solvente: hexano / etanol/ dietilamina 70:30:0.1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; Temperatura: ta; Solución: 430 mg / 4 ml de DCM/MeOH; Inyección: 10 x 0,4 ml; Detección: UV 254 nm) y se caracterizaron analíticamente mediante HPLC quiral (sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IC 3μm 100x4,6 mm; Solvente: hexano / etanol/ dietilamina 70:30:0.1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0 μl; Detección: DAD 254 nm) y rotación óptica específica:

Ejemplo 2-150-1

6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A

$R_t = 5,12$  min;  $[\alpha]_D^{20} = 18,7^\circ \pm 0,18^\circ$  (C = 1.0000 g/100 ml, metanol).

Ejemplo 2-150-2

6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B

$R_t = 6,13$  min;  $[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ \pm 0,19^\circ$  (C = 1.0000 g/100 ml, metanol).

Los ejemplos en la Tabla 17 se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 2-150, partiendo de ( $\pm$ ) 5-amino-2-metoxi-4-[[*cis*]-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzoato de metilo (intermediario 1-31) y los tiocianatos disponibles comercialmente correspondientes. Se separaron los enantiómeros y se analizaron según los procedimientos dados.

5

Tabla 17

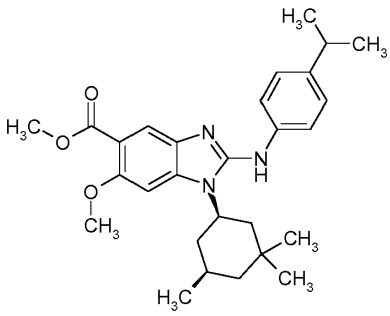
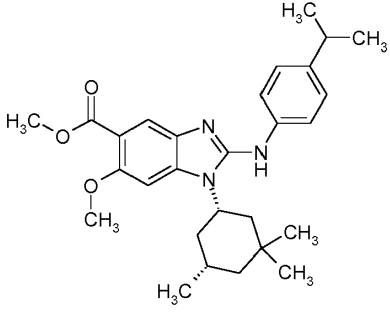
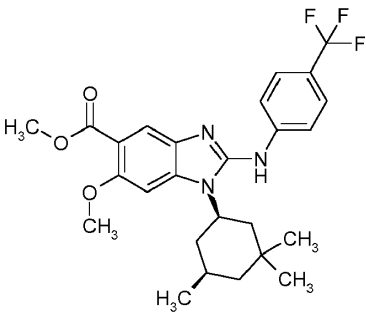
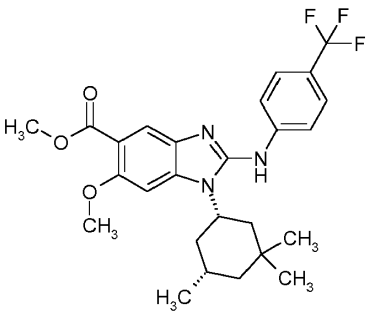
Ejemplo/Nombre de isotiocianato utilizado	Estructura/Nombre	Datos analíticos
2-151		UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 464$ ; $R_t = 1,63$ min (método F).
1-isotiocianato-4-(propán-2-il)benzeno	y	
		
	( $\pm$ ) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-151-1	6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	Separación: Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xBomba prep., DLA, MWD, Prep FC; Columna: Chiralpak IC 5 $\mu$ m 250x30 mm; Solvente: hexano / etanol/ dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: ta; Solución: 438 mg / 4,5 ml de DCM/MeOH; Inyección: 11 x 0,4 ml; Detección: UV 254 nm; Análisis: Sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; Columna: Chiralpak IC 3 $\mu$ m 100x4,6 mm; Solvente: hexano / etanol/ dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25°C; Solución: 1,0 mg/mL EtOH/MeOH 1:1; Inyección: 5,0 $\mu$ l; detección: DAD 254 nm: $R_t = 3,94$ min.
2-151-2	6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	$R_t = 5,04$ min.

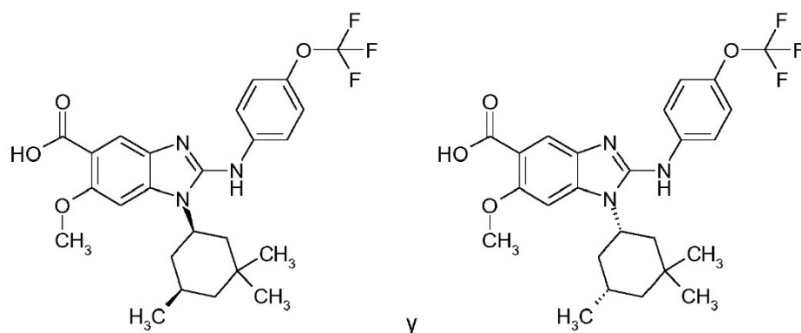
Tabla 17 (continuación)

Ejemplo/Nombre de isotiocianato utilizado	Estructura/Nombre	Datos analíticos
2-152 1-isotiocianato-4-(trifluorometil)benceno (CAS n° [1645-65-4])	 <p style="text-align: center;">y</p>	<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 - 0,99 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,11 (t, 1H), 1,38 - 1,45 (m, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 1H), 1,88 - 1,90 (m, 2H), 2,03 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,65 - 4,71 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,85 - 7,87 (m, 2H), 9,32 (br. s., 1H).</p> <p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 490; R<sub>t</sub> = 1,54 min (método E).</p>
		
	(±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
2-152-1	6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero A	<p>Separación: Sistema: Sepiatec: Prep SFC100; columna: Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm; solvente: CO<sub>2</sub>/ 2-propanol 77:23; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar; temperatura: 40°C; Solución: 530 mg / 5,4 ml de EtOAc/MeOH 1:1; inyección: 18 x 0,3 ml; Detección: UV 254 nm.</p>
		Análisis:
		<p>Sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Module; columna: Chiralpak IC 5 μm 100x4,6 mm; Solvente: CO<sub>2</sub>/ 2-propanol 77:23; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar; temperatura: 37,5°C; Solución: MeOH 1,0 mg/ml.</p>
		Inyección: 10,0 μl; detección: DAD 254 nm.
		R <sub>t</sub> = 2,67 min.
2-152-2	6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, enantiómero B	R <sub>t</sub> = 3,43 min.

Ejemplo 2-153

5

Ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico



5 Análogamente al Ejemplo 2-26: Se hizo reaccionar ( $\pm$ ) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 2-149; 125 mg, 0,247 mmoles) con hidróxido de litio (5,0 eq., 10 mg, 1,2 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 4 ml) a 70°C durante la noche, proporcionando el compuesto del título (115 mg, 90%), que no se purificó adicionalmente.

10 RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,97 - 1,00 (m, 6H), 1,05 - 1,15 (m, 4H), 1,38 - 1,45 (m, 2H), 1,71 - 1,91 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 2H), 9,16 (br. s., 1H), 12,21 (br. s., 1H).

UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 492; R<sub>t</sub> = 1,39 min (método E).

15 Los ejemplos en la Tabla 18 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-153, partiendo de los precursores éster dados. Se purificaron los ejemplos 2-156, 2-156-1 y 2-156-2 mediante HPLC preparativa.

Tabla 18

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precurso r éster
2-153-1		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 492; R <sub>t</sub> = 1,39 min, Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20} = 9,8^\circ \pm 0,13^\circ$ (C = 1,0000 g/ 100 ml, metanol).	Ejemplo 2-149-1
	o		
	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino} -1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A		

Tabla 18 (continuación)

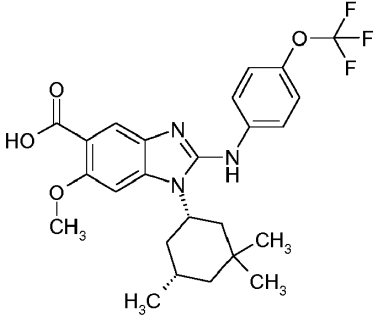
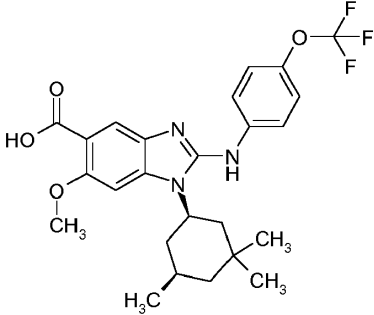
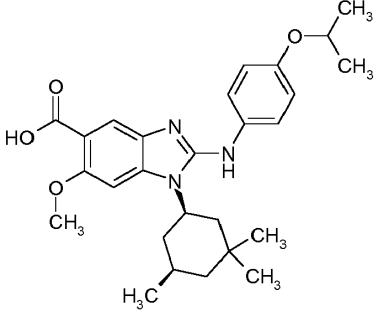
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
2-153-2		UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 492$ ; $R_t = 1,39$ min. Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ \pm 0,20^\circ$ (C = 1,0000 g/ 100 ml, metanol).	Ejemplo 2-149-2
	o		
			
	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino} -1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B		
2-154		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,98 (d, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,23 - 1,25 (m, 1H), 1,31 (d, 6H), 1,36 - 1,39 (m, 1H), 1,63 - 1,65 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 2,08 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,66 (sept, 1H), 4,83 - 4,89 (m, 1H), 7,06 - 7,08 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 10,91 (br. s., 1H), 12,66 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 466$ ; $R_t = 0,92$ min (método F).	2-150
	y		

Tabla 18 (continuación)

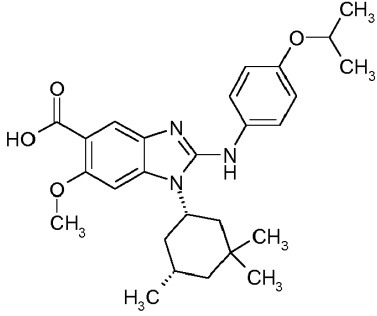
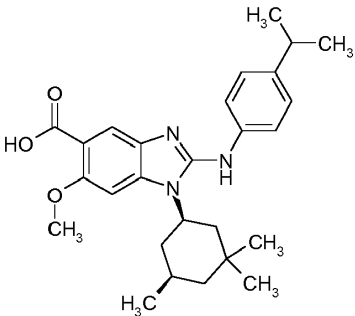
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor éster
			
	Ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico		
2-154-1	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 466; R <sub>t</sub> = 0,86 min (método F), Rotación óptica específica: [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 26,6° +/- 0,25° (C = 1,0000 g/100 ml, metanol).	2-150-1
2-154-2	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 466; R <sub>t</sub> = 0,88 min (método F). Rotación óptica específica: [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -21,0° +/- 0,42° (C = 1,0000 g/100 ml, metanol).	2-150-2
2-155		RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,99 (d, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,14 - 1,20 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 1,37-1,40 (m, 1H), 1,61 - 1,64 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,08 (t, 1H), 2,96 (sept, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,85 - 4,91 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 - 7,40 (m, 2H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,90 (br. s., 1H), 12,71 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 0,96 min (método F).	2-151
	y		

Tabla 18 (continuación)

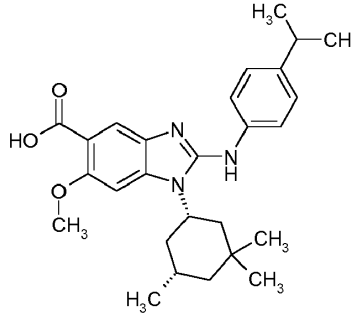
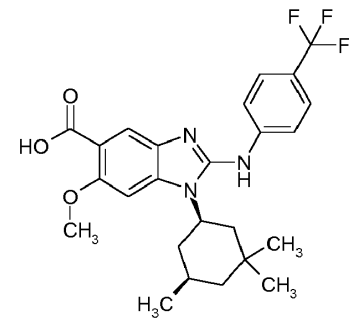
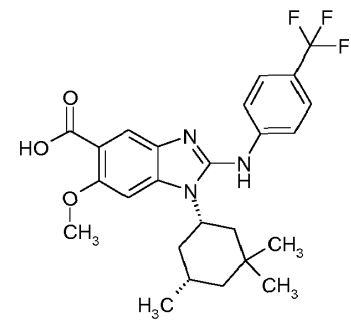
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precurs or éster
			
	<p style="text-align: center;">Ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p>		
2-155-1	<p>Ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 0,93 min (método F).	2-151-1
2-155-2	<p>Ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 0,94 min (método F).	2-151-2
2-156		<p>RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 - 0,99 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,11 (t, 1H), 1,38 - 1,45 (m, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 1H), 1,88 - 1,90 (m, 2H), 2,03 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,63 - 4,69 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 3H), 7,83 - 7,85 (m, 2H), 9,29 (br. s., 1H), 12,26 (br. s., 1H).</p>	2-152
	y		
		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 1,43 min (método E).	
	<p style="text-align: center;">Ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p>		

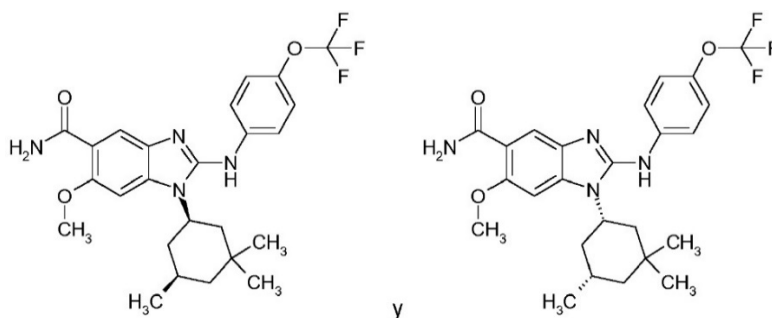
Tabla 18 (continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precurs or éster
2-156-1	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A	RMN- <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 1,11 (t, 1H), 1,38 - 1,45 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,63 - 4,70 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,84 - 7,86 (m, 2H), 9,31 (br. s., 1H), 12,28 (br. s., 1H), UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 0,90 min (método D).	2-152-1
2-156-2	Ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 0,90 min (método B).	2-152-2

Ejemplo 2-157

5

(±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida



10 Análogamente al Ejemplo 2-33: Se hizo reaccionar ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 2-153; 59 mg, 0,12 mmoles) con HATU (1,2 eq., 55 mg, 0,14 mmoles), trietilamina (1,2 eq., 15 mg, 20 μl, 0,14 mmoles) y una solución de amonio en 1,4-dioxano (1,20 eq., 288 μl de una solución 0,5 M) en THF (1 ml) a ta durante la noche, proporcionando, tras cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>-hexano/acetato de etilo), el compuesto del título (29 mg, 49%).

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 - 1,00 (m, 6H), 1,05 - 1,15 (m, 4H), 1,39 - 1,44 (m, 2H), 1,71 - 1,90 (m, 3H), 2,03 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,59 - 4,69 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,39 (br. s., 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 9,04 (br. s., 1H).  
UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 491; R<sub>t</sub> = 1,29 min (método E).

20 Los ejemplos en la Tabla 19 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 2-157, partiendo de los precursores ácido carboxílico dados.

Tabla 19

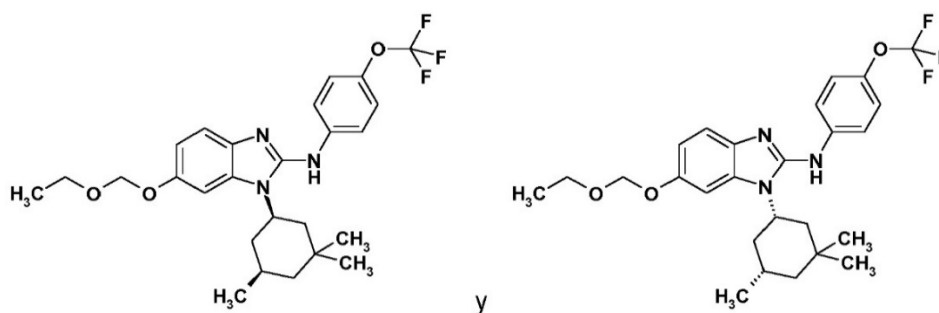
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos	Precursor ácido
2-157-1	6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,30 min (método E).	Ejemplo 2-153-1
2-157-2	6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,28 min (método E).	Ejemplo 2-153-2

25

Ejemplo de referencia 3-26

(±) 6-(etoximetoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina





Se disolvieron 0,23 g (0,75 mmoles) de ( $\pm$ ) 4-(etoximetoxi)-*N*2-[(*cis*)3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina, intermediario 1-32, diastereómero *cis*, en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 0,164 g (0,75 mmoles) de isotiocianato de trifluorometoxifenilo (disponible comercialmente, CAS-RN: 64285-95-6) y 0,19 g (1,5 mmoles) de *N,N*-diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante HPLC-cromatografía de columna, rindiendo 0,26 g (70%) del producto deseado. RMN-<sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0,91 - 1,10 (m, 10H), 1,16 (t, 3H), 1,37 - 1,46 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 3,70 (q, 2H), 4,56 - 4,70 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 8,95 (s, 1H). UPLC-EM (método D): R<sub>t</sub> = 1,68 min; m/z = 492 (M+H)<sup>+</sup>

Se prepararon los ejemplos siguientes análogamente al ejemplo de referencia 3-26, partiendo de los intermediarios 1-34 a 1-37 y los tioisocianatos correspondientes.

Tabla 20

Ejemplo (intermediario; CAS-RN del tioisocianato)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
3-32 (1-34; 64285-95-6)		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ [ppm] = 0,93 - 1,14 (m, 10H), 1,34 (t, 3H), 1,36 - 1,40 (m, 1H), 1,69 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 8,92 (s, 1H).
	y	UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,70 min; m/z = 462 (M+H) <sup>+</sup>
	( $\pm$ ) 6-etoxi- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	

Tabla 20 (continuación)

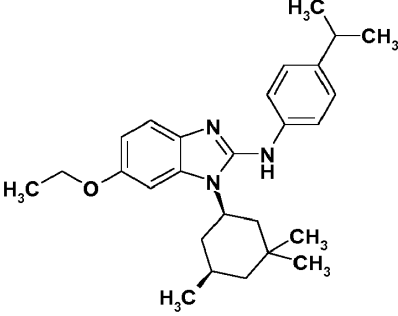
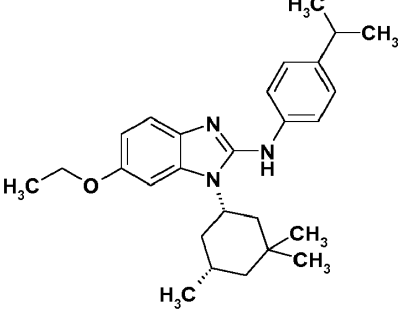
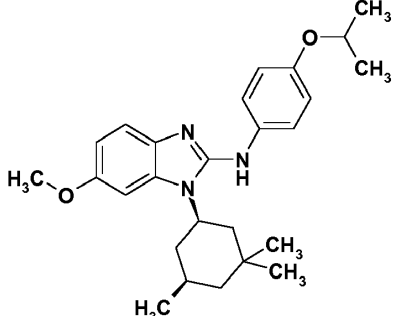
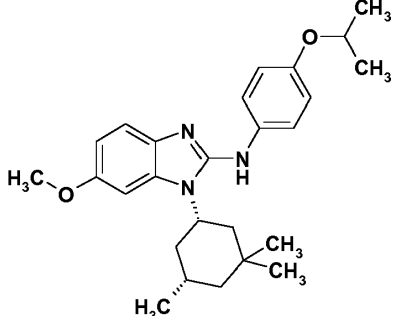
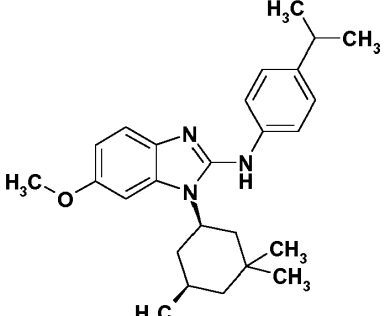
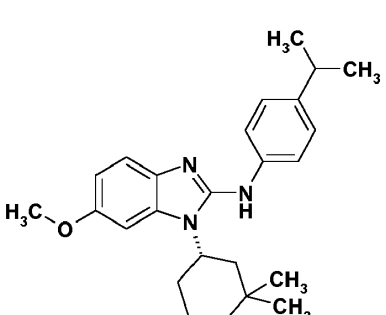
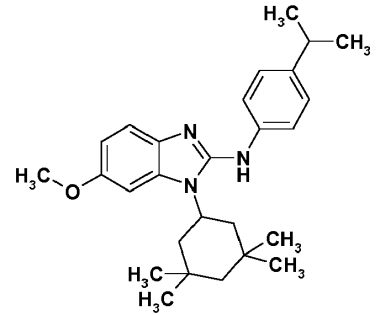
Ejemplo (intermediario; CAS-RN del tioisocianato)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
3-36 (1-34; 89007-45-4)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,93 - 1,05 (m, 9H), 1,19 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,66 - 1,93 (m, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 4,52 - 4,64 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 8,59 (s, 1H).
	y	
		UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,73 min; m/z = 420 (M+H) <sup>+</sup>
	(±) 6-etoxi-N-(4-isopropilfenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-2-amina	
3-40 (1-36; 50785-46-1)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,93 - 1,12 (m, 10H), 1,24 (d, 6H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,67 - 1,92 (m, 3H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,45 - 4,63 (m, 2H), 6,63 - 6,70 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,60 min; m/z = 422 (M+H) <sup>+</sup>
	y	
		

Tabla 20 (continuación)

Ejemplo (intermediario; CAS-RN del tioisocianato)	Estructura/Nombre	Método / Datos analíticos
	(±) <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-6-metoxi-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-42 (1-36; 89007-45-4)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,92 - 1,11 (m, 9H), 1,19 (d, 6H), 1,33 - 1,43 (m, 2H), 1,67 - 1,92 (m, 3H), 1,95 - 2,08 (m, 1H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,53 - 4,65 (m, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 8,58 (s, 1H).
		UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,68 min; m/z = 406 (M+H) <sup>+</sup>
	(±) <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-6-metoxi-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-43 (1-37; 89007-45-4)		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,03 (s, 6H), 1,18 (d, 6H), 1,46 - 1,54 (m, 2H), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,48 - 4,62 (m, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 8,50 (s, 1H).
	<i>N</i> -(4-isopropilfenil)-6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
		UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,72 min; m/z = 420 (M+H) <sup>+</sup>

5 Se prepararon los ejemplos siguientes análogamente a los procedimientos indicados anteriormente, partiendo de materiales de partida disponibles comercialmente.

Tabla 21

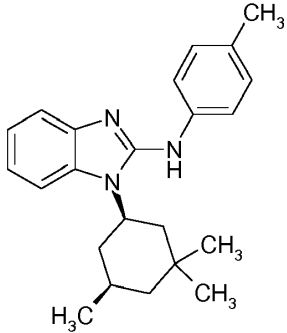
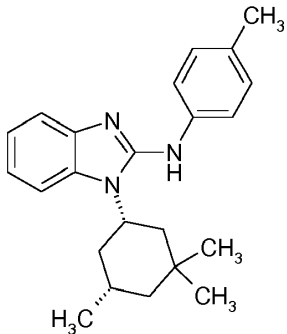
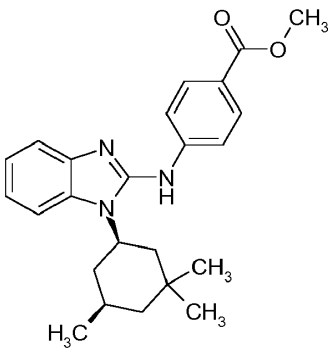
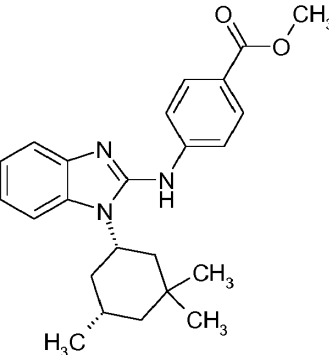
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-44		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ [ppm] = 0,89 (s, 3 H), 0,96 (d, 4 H), 1,00 (s, 3 H) 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 4,22 - 4,43 (m, 1 H), 7,07 - 7,24 (m, 6 H), 7,33 - 7,44 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H).
	y	
		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 348, R <sub>T</sub> = 1,13 min.
	(±) <i>N</i> -(4-metilfenil)-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-45		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 392, R <sub>T</sub> = 1,26 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

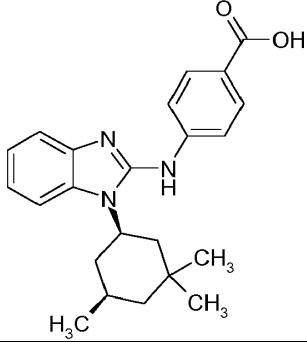
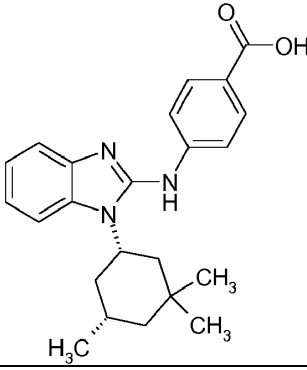
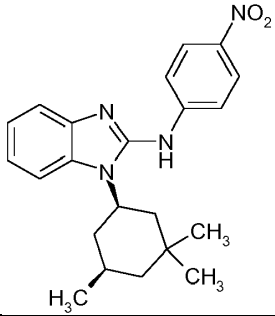
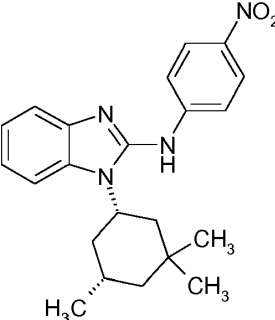
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-46	<p data-bbox="363 353 831 405">(±) 4-({1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]amino)benzoato de metilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 378, R <sub>T</sub> = 1,14 min.
	y	
		
	Ácido (±) 4-({1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]amino)benzoico	
3-47		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 377, R <sub>T</sub> = 1,48 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

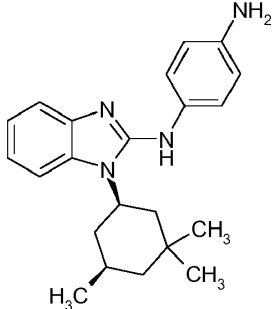
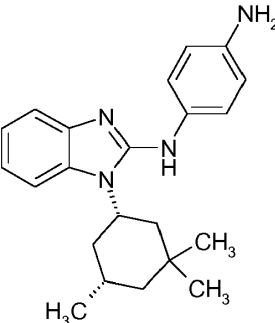
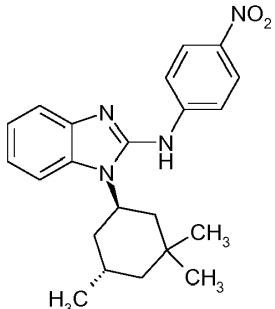
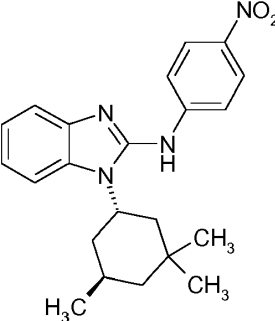
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-48	<p data-bbox="363 353 831 405">(±) <i>N</i>-(4-nitrofenil)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 347, R <sub>t</sub> = 1,02 min.
	y	
		
	(±) <i>N</i> -{1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il}benceno-1,4-diamina	
3-49		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 377, R <sub>t</sub> = 1,45 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

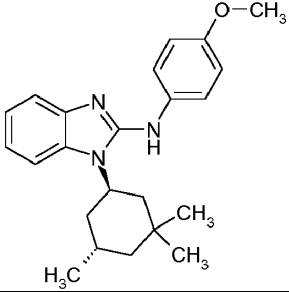
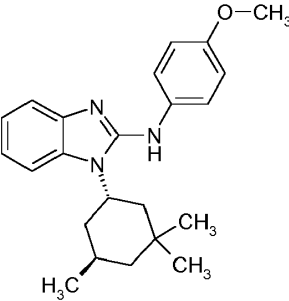
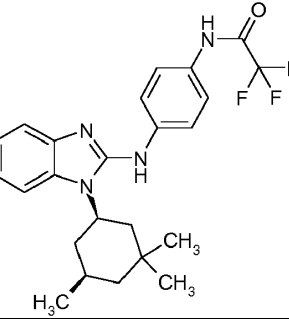
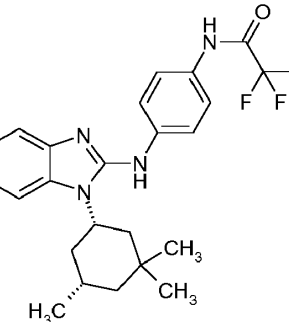
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-50	<p data-bbox="363 349 831 405">(±) <i>N</i>-(4-nitrofenil)-1-[(<i>trans</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 362, R <sub>t</sub> = 1,10 min.
	y	
		
	<p data-bbox="363 1081 831 1137">(±) <i>N</i>-(4-metoxifenil)-1-[(<i>trans</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-51		UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 443; R <sub>t</sub> = 1,49 min (método B).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

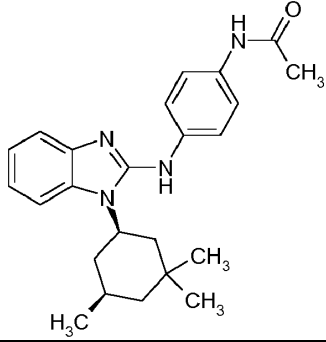
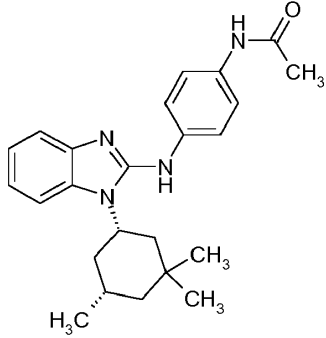
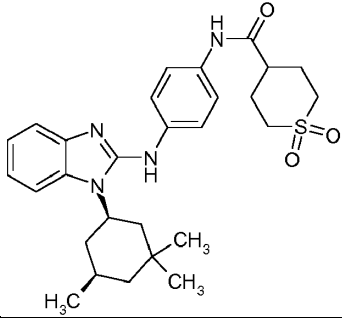
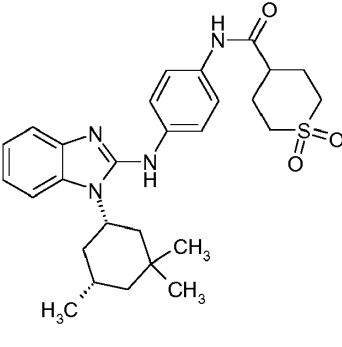
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-52	<p data-bbox="408 349 807 432">(±) 2,2,2-trifluoro-<i>N</i>-[4-({1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]amino)fenil]acetamida</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 389; R <sub>t</sub> = 1,37 min (método B).
	y	
		
	<p data-bbox="368 1196 847 1256">(±) <i>N</i>-[4-({1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]amino)fenil]acetamida</p>	
3-53		UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 507; R <sub>t</sub> = 1,36 min (método B).
	y	
		



Tabla 21 (continuación)

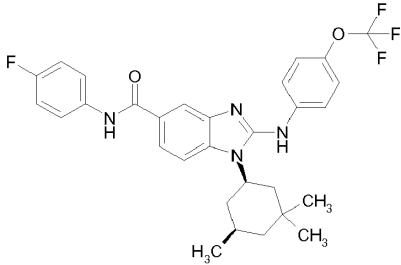
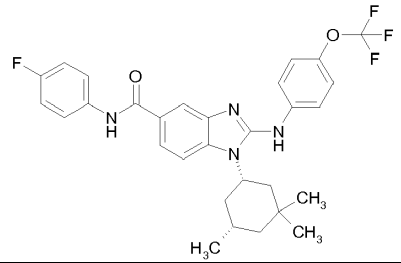
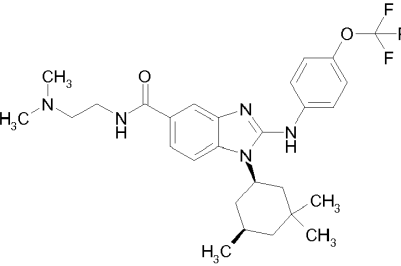
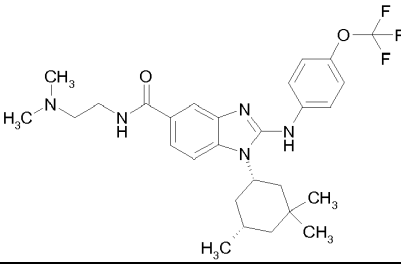
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-54	<p data-bbox="336 349 877 432">1,1-dióxido de (±) <i>N</i>-[4-({1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-2-il)amino)fenil]tetrahidro-2<i>H</i>-tiopirán-4-carboxamida</p>  <p data-bbox="598 725 614 748" style="text-align: center;">y</p>	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 553, R <sub>t</sub> = 1,49 min.
	 <p data-bbox="336 1043 877 1126">(±) <i>N</i>-(4-fluorofenil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	
3-55	 <p data-bbox="598 1420 614 1442" style="text-align: center;">y</p>	UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 530; R <sub>t</sub> = 1,49 min (método B).
	 <p data-bbox="336 1740 877 1823">(±) <i>N</i>-[2-(dimetilamino)etil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	

Tabla 21 (continuación)

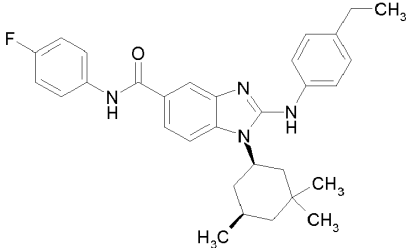
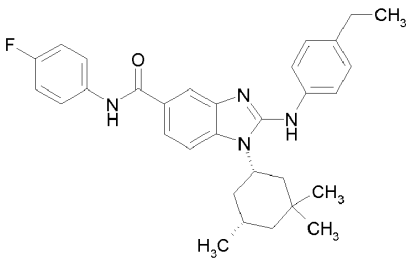
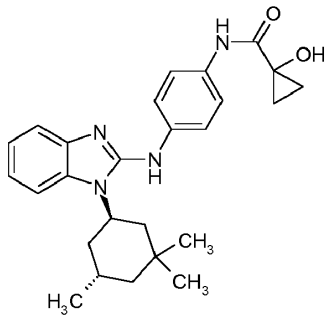
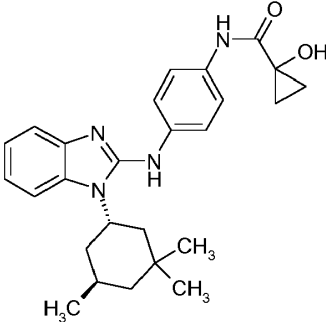
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-56		UPLC-EM (IEP-): $[M + H]^+ = 497$ ; $R_t = 1,59$ min (método B).
	y	
		
	(±) 2-[(4-etilfenil)amino]-N-(4-fluorofenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida	
3-57		UPLC-EM (IEP-): $[M+H]^+ = 431$ , $R_t = 1,08$ min.
	y	
		
	(±) 1-hidroxi-N[4-({1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il]amino)fenil]ciclopropano-carboxamida	

Tabla 21 (continuación)

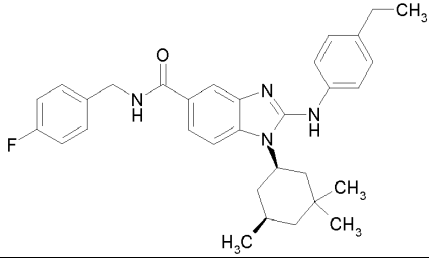
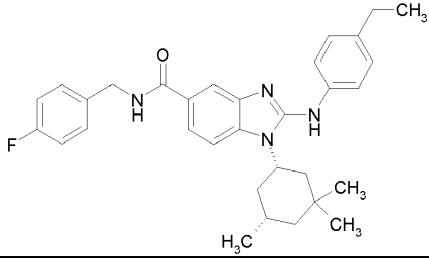
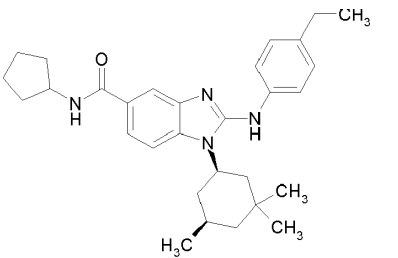
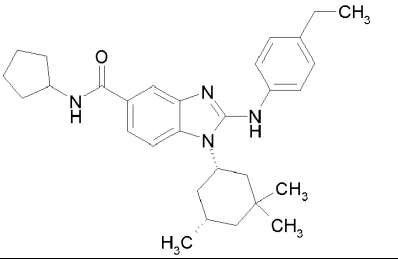
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-58		UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 511; R <sub>t</sub> = 1,56 min (método B).
	y	
		
	(±) 2-[(4-etilfenil)amino]-N-(4-fluorobencil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida	
3-59		UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 471; R <sub>t</sub> = 1,57 min (método B).
	y	
		
	(±) N-ciclopentil-2-[(4-etilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida	

Tabla 21 (continuación)

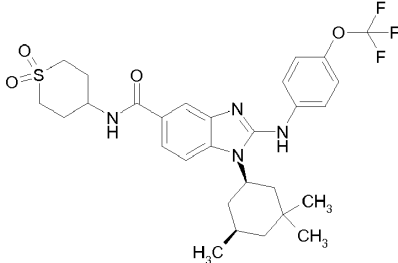
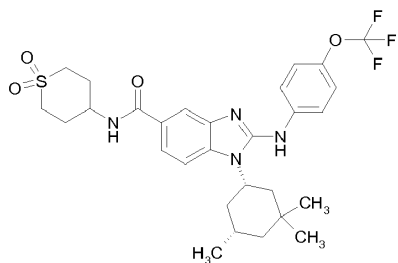
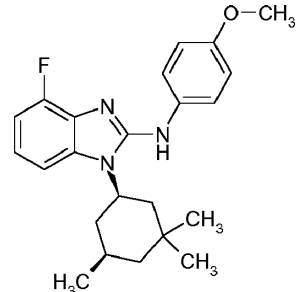
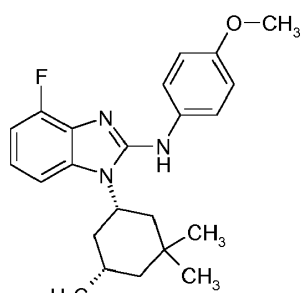
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-60		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 591, R <sub>t</sub> = 1,31 min.
	y	
		
	(±) <i>N</i> -(1,1-dioxidotetrahidro-2 <i>H</i> -tiopirán-4-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida	
3-61		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 380, R <sub>t</sub> = 1,32 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

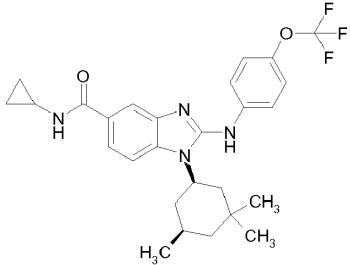
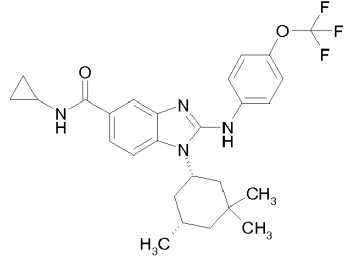
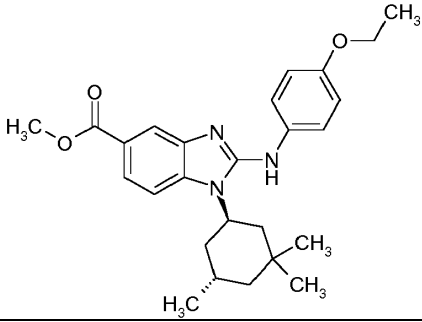
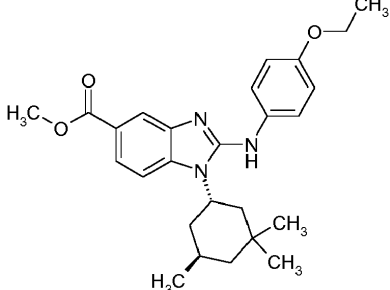
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-62	<p data-bbox="371 349 839 405">(±) 4-fluoro-<i>N</i>-(4-metoxifenil)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>  <p data-bbox="596 703 612 725" style="text-align: center;"><i>y</i></p>	UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 499; R <sub>t</sub> = 1,48 min (método B).
		
	<p data-bbox="339 1014 871 1093">(±) <i>N</i>-ciclopropil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	
3-63	 <p data-bbox="596 1453 612 1476" style="text-align: center;"><i>y</i></p>	UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 434; R <sub>t</sub> = 1,57 min (método B).
		

Tabla 21 (continuación)

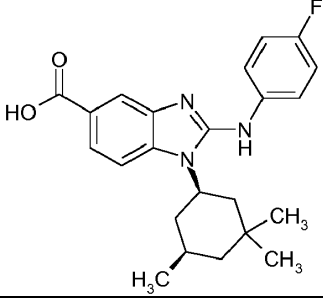
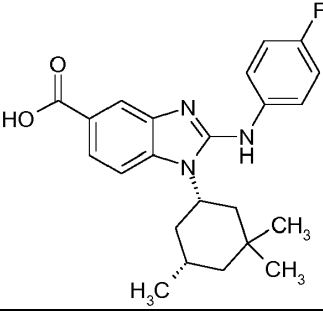
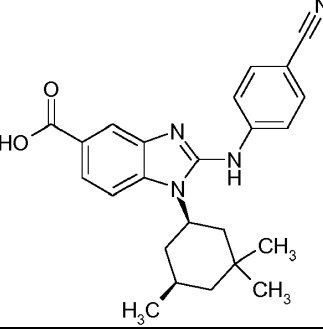
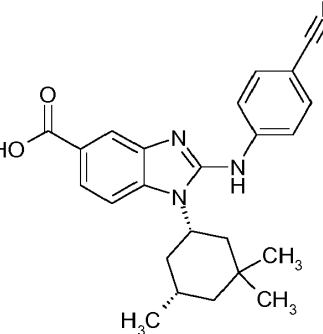
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-64	<p data-bbox="343 353 892 432">(±) 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 396, R <sub>T</sub> = 1,16 min.
	<p data-bbox="606 768 622 790">y</p> 	
	<p data-bbox="359 1131 876 1187">Ácido (±) 2-[(4-fluorofenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-65		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 403, R <sub>T</sub> = 1,28 min.
	<p data-bbox="606 1550 622 1572">y</p> 	

Tabla 21 (continuación)

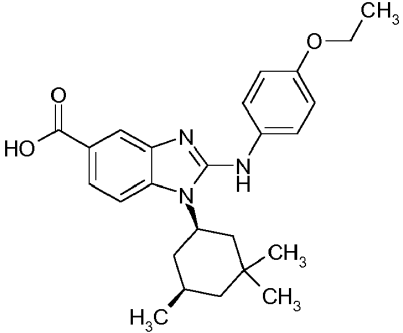
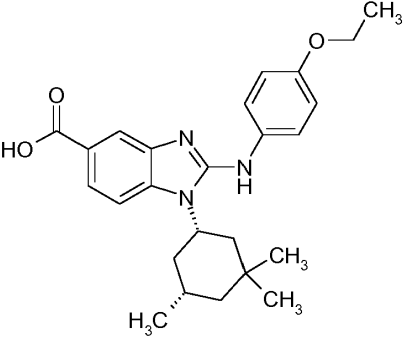
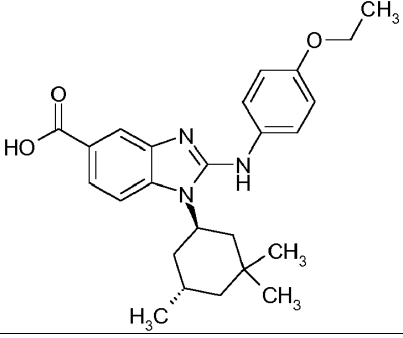
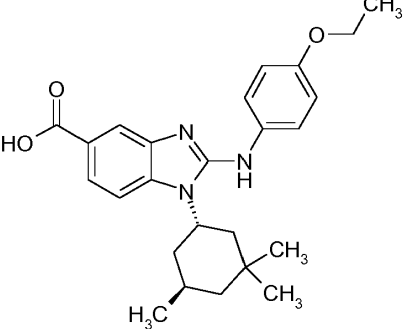
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-66	<p data-bbox="360 349 874 405">Ácido (±) 2-[(4-cianofenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 422, R <sub>T</sub> = 1,21 min.
	y	
		
	<p data-bbox="360 1160 874 1216">Ácido (±) 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-67		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 420, R <sub>T</sub> = 1,17 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

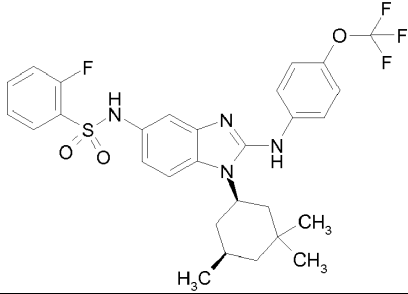
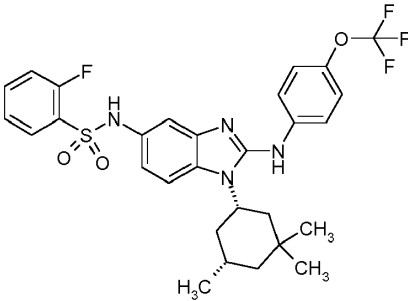
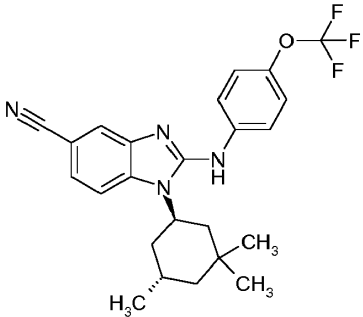
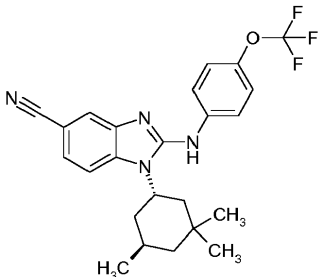
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-68	<p data-bbox="359 349 873 405">Ácido (±) 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 589, R <sub>t</sub> = 1,41 min.
	y	
		
	<p data-bbox="341 1081 890 1167">(±) 2-fluoro-<i>N</i>-(2-[(4-(trifluoro-metoxi)fenil]amino)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida</p>	
3-69		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 441, R <sub>t</sub> = 1,60 min.
	y	
		



Tabla 21 (continuación)

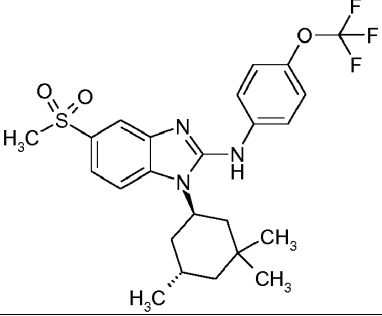
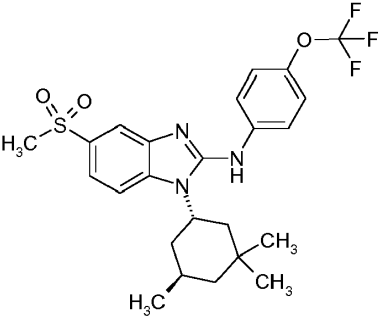
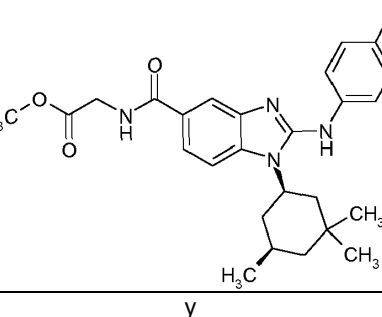
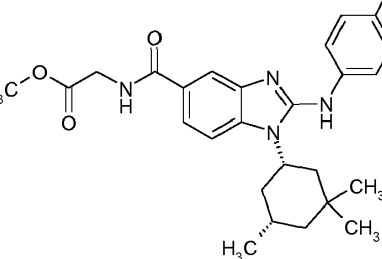
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-70	<p>(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carbonitrilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 496, R <sub>T</sub> = 1,47 min.
	y	
		
	<p>(±) 5-(metilsulfonyl)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-71		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 467, R <sub>T</sub> = 1,11 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

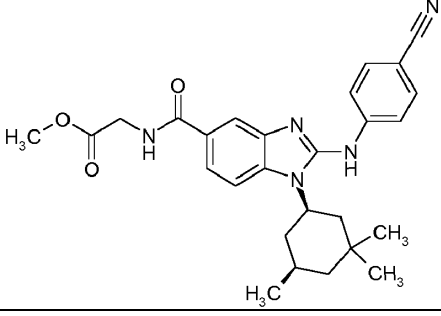
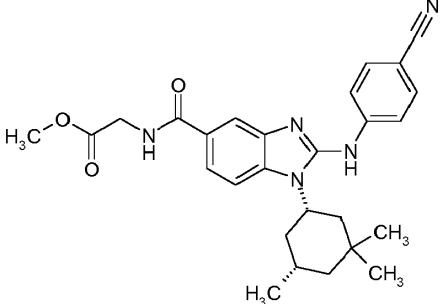
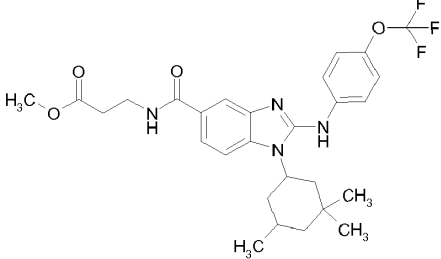
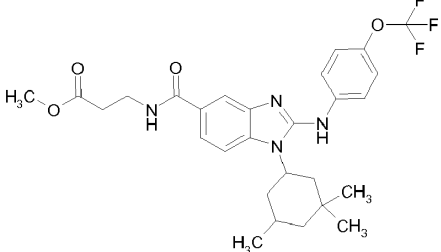
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-72	<p data-bbox="379 349 855 432">(±) <i>N</i>-({2-[(4-fluorofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de metilo</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 472, R <sub>t</sub> = 1,25 min.
	y	
		
	<p data-bbox="379 1137 855 1220">(±) <i>N</i>-({2-[(4-cianofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de metilo</p>	
3-73-1		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 545, R <sub>t</sub> = 1,34 min.
	<p data-bbox="347 1518 887 1601"><i>N</i>-[2-[(4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-beta-alaninato de metilo, enantiómero A</p>	
3-73-2		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 545, R <sub>t</sub> = 1,32 min.

Tabla 21 (continuación)

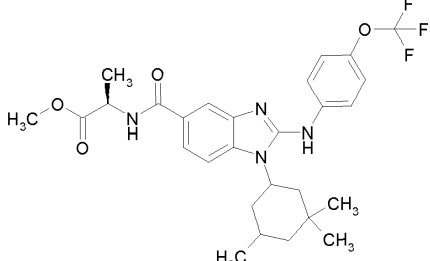
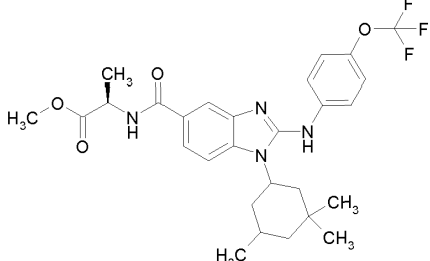
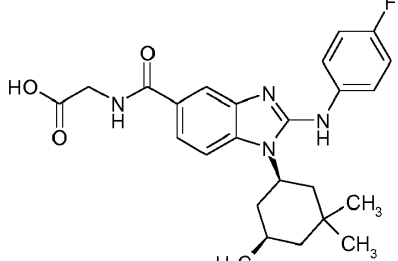
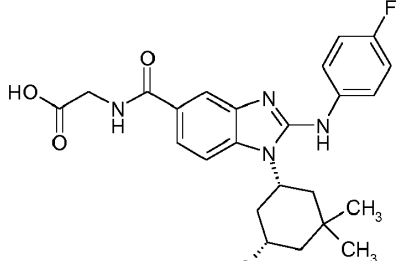
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-74-1	<p data-bbox="347 353 890 434"><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-beta-alaninato de metilo, enantiómero B</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 547, R <sub>T</sub> = 1,36 min.
3-74-2	<p data-bbox="347 743 890 824"><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-D-alaninato de metilo, diastereómero A</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 547, R <sub>T</sub> = 1,35 min.
3-75	<p data-bbox="347 1133 890 1214"><i>N</i>-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-D-alaninato de metilo, diastereómero B</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 453, R <sub>T</sub> = 1,04 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

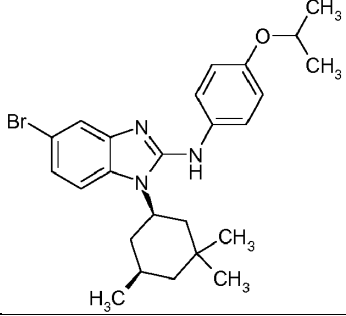
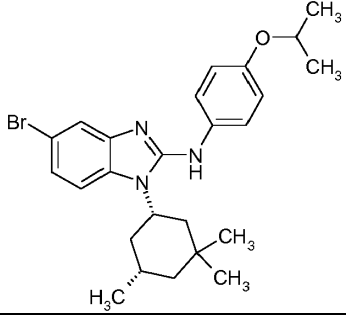
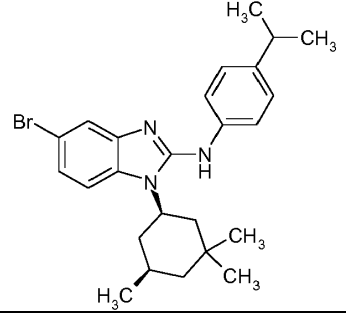
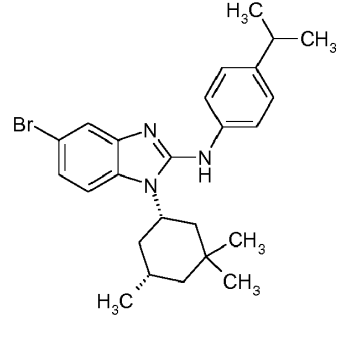
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-76	<p data-bbox="379 349 855 432">(±) <i>N</i>-({2-[(4-fluorofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M - H] <sup>-</sup> = 468/470; R <sub>t</sub> = 1,39 min (patrón de isótopos de Br).
	y	
		
	(±) 5-bromo- <i>N</i> -[4-(propán-2-ilo)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-amina	
3-77		UPLC-EM (IEP-): [M + H] <sup>+</sup> = 452/454; R <sub>t</sub> = 1,59 min (patrón de isótopos de Br).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

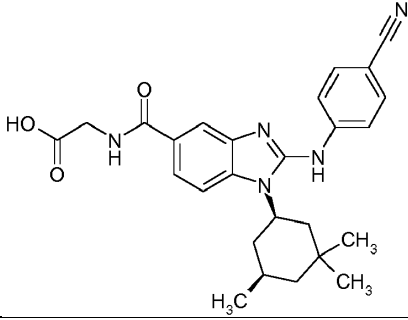
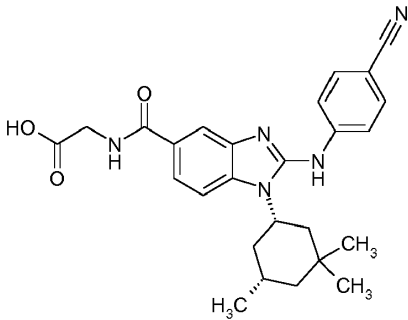
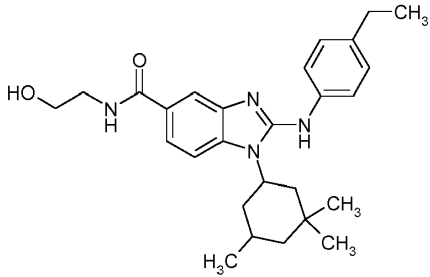
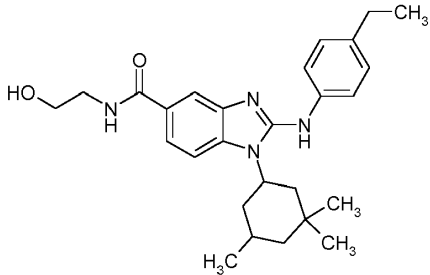
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-78	<p data-bbox="336 349 895 405">(±) 5-bromo-<i>N</i>-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): $[M+H]^+ = 460$ , $R_t = 1,16$ min.
		
	<p data-bbox="336 1122 895 1205">(±) <i>N</i>-({2-[(4-cianofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il}carbonil)glicina</p>	
3-79-1		UPLC-EM (IEP-): $[M + H]^+ = 447$ ; $R_t = 1,36$ min (método B).
	<p data-bbox="336 1509 895 1592">2-[(4-etilfenil)amino]-<i>N</i>-(2-hidroxietil)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A</p>	
3-79-2		UPLC-EM (IEP-): $[M + H]^+ = 447$ ; $R_t = 1,36$ min (método B).

Tabla 21 (continuación)

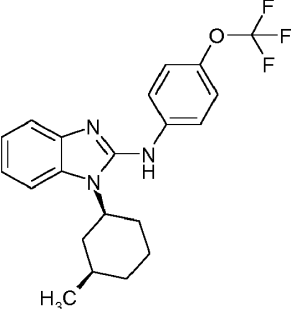
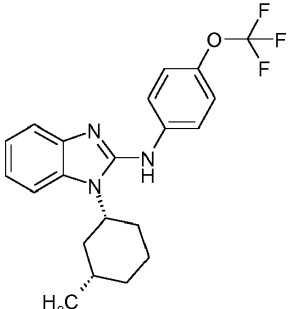
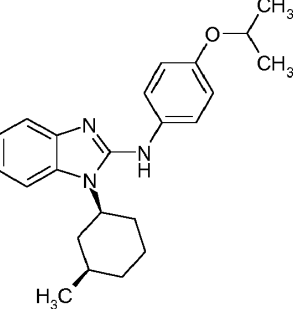
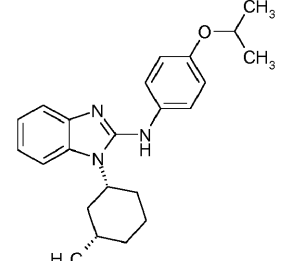
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-80	<p data-bbox="363 353 906 432">2-[(4-etilfenil)amino]-N-(2-hidroxi)etil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida, enantiómero B</p>  <p data-bbox="630 779 646 806">y</p>	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 388, R <sub>t</sub> = 1,23 min.
	 <p data-bbox="630 1149 646 1176">y</p>	
	(±) 1-[(cis)-3-metilciclohexil]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-benzimidazol-2-amina	
3-81	 <p data-bbox="630 1552 646 1579">y</p>	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 362, R <sub>t</sub> = 1,21 min.
	 <p data-bbox="630 1874 646 1901">y</p>	

Tabla 21 (continuación)

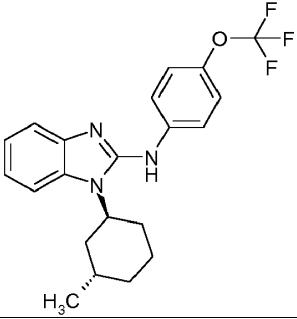
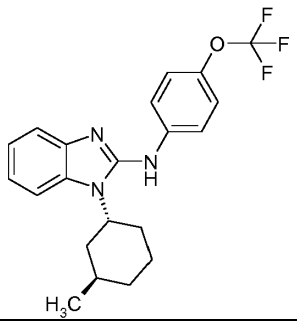
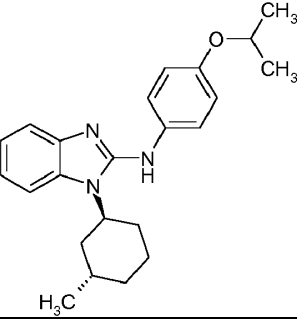
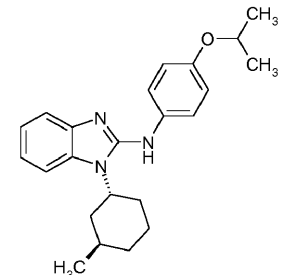
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-82	<p data-bbox="379 353 855 405">(±) 1-[(<i>cis</i>)-3-metilciclohexil]-<i>N</i>-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 388, R <sub>t</sub> = 1,24 min.
	y	
		
	<p data-bbox="379 1122 855 1173">(±) 1-[(<i>trans</i>)-3-metilciclohexil]-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-83		UPLC-EM (IEP-): [M+H] <sup>+</sup> = 362, R <sub>t</sub> = 1,25 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

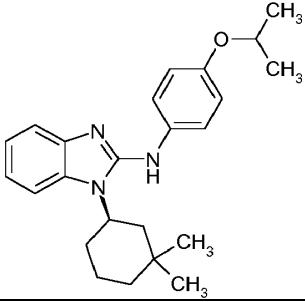
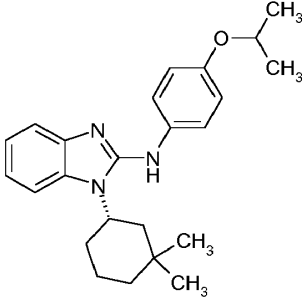
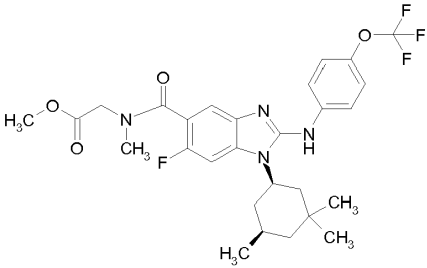
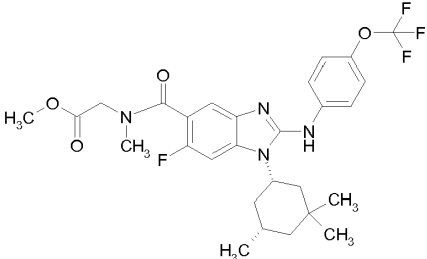
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-84	(±) 1-[(trans)-3-metilciclohexil]-N-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 378, R <sub>T</sub> = 1,30 min.
	y	
		
	(±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-N-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-85		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 565, R <sub>T</sub> = 1,46 min.
	y	
		



Tabla 21 (continuación)

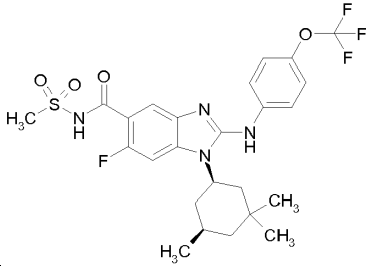
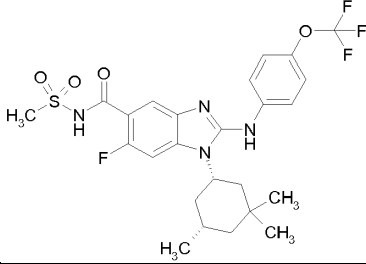
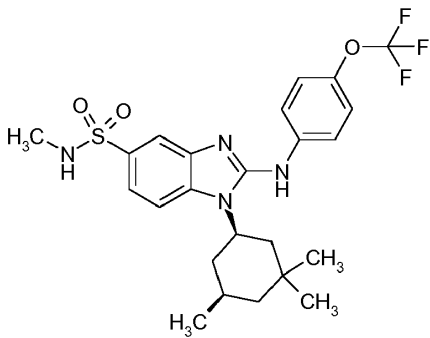
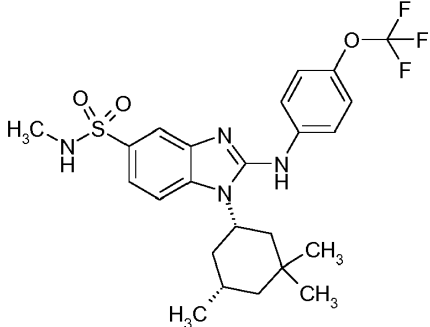
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-86	<p>(±) <i>N</i>-[[6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbonil]-<i>N</i>-metilglicinato de metilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 557, R <sub>T</sub> = 1,45 min.
	y	
		
	<p>(±) 6-fluoro-<i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	
3-87		UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 511, R <sub>T</sub> = 1,42 min.
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

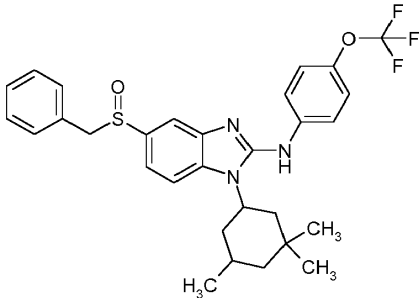
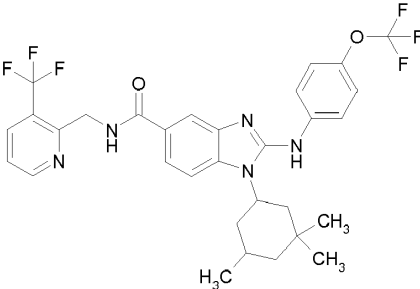
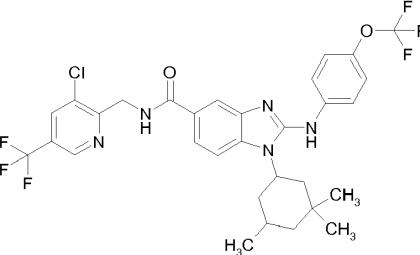
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-88	<p>(±) <i>N</i>-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-sulfonamida</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M+H] <sup>+</sup> = 556, R <sub>T</sub> = 1,48 min.
3-89-1	<p>5-[bencilsulfinil]-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 620; R <sub>t</sub> = 1,48 min (método E).
	<p>2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-<i>N</i>-{[3-(trifluorometil)piridín-2-il]metil}-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A</p>	
3-90-1		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 654/656; R <sub>t</sub> = 1,57 min (patrón de isótopos de Cl; Método E).

Tabla 21 (continuación)

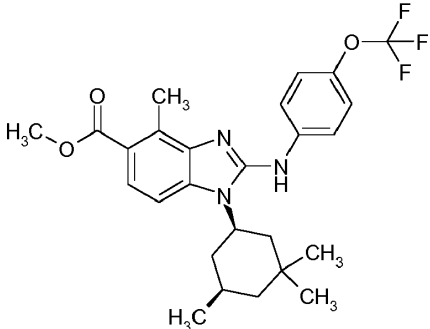
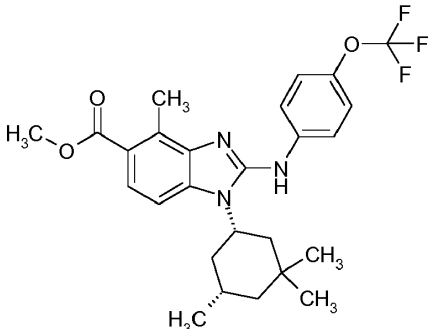
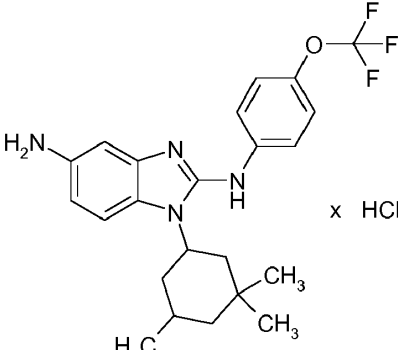
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-91	<p data-bbox="347 353 887 456"><i>N</i>-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero A</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 490; R <sub>t</sub> = 1,71 min (método E).
	<i>y</i>	
		
	(±) 4-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
3-92-1		UPLC-EM (IEP+): [M - Cl] <sup>+</sup> = 433; R <sub>t</sub> = 1,49 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

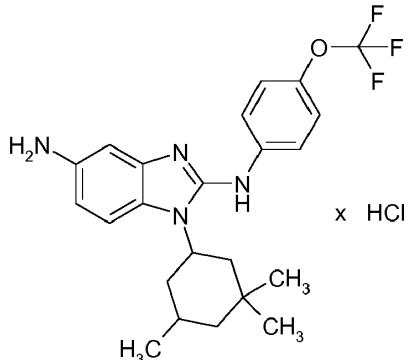
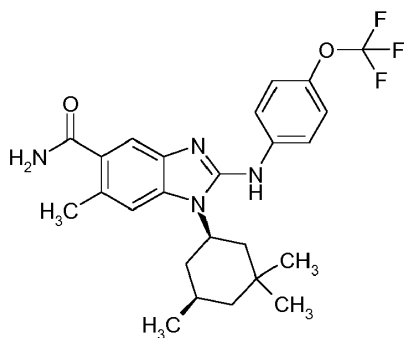
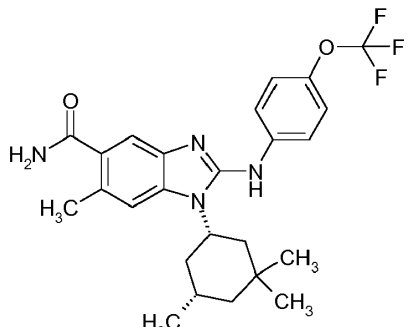
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-92-2	<p data-bbox="343 353 890 432"><i>N</i><sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2,5-diamina, sal con ácido clorhídrico, enantiómero A</p>  <p data-bbox="742 660 821 683">x HCl</p>	UPLC-EM (IEP+): [M - Cl] <sup>+</sup> = 433; R <sub>t</sub> = 1,48 min (método F).
	<p data-bbox="343 828 890 907"><i>N</i><sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2,5-diamina, sal con ácido clorhídrico, enantiómero B</p>	
3-93	 <p data-bbox="606 1272 622 1294">y</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 475; R <sub>t</sub> = 1,43 min (método F).
		

Tabla 21 (continuación)

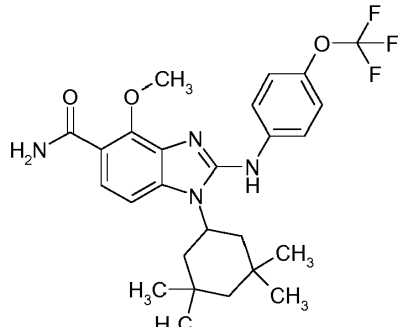
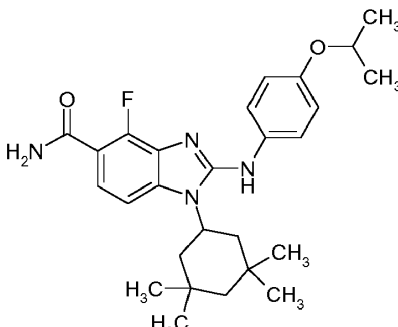
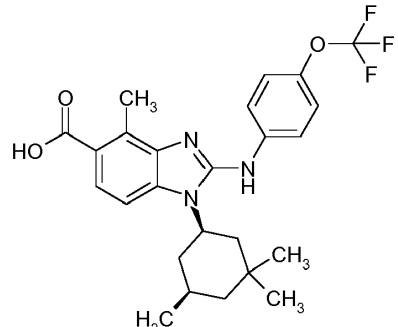
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-94	<p>(±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 505; R <sub>t</sub> = 1,54 min (método E).
3-95	<p>4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 467; R <sub>t</sub> = 1,46 min (método F).
3-96	<p>4-fluoro-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 1,49 min (método E).

Tabla 21 (continuación)

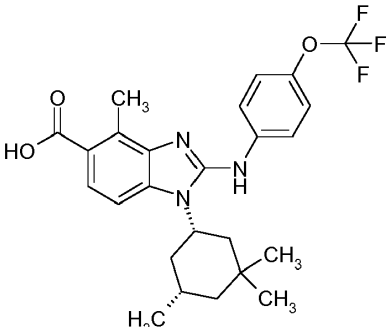
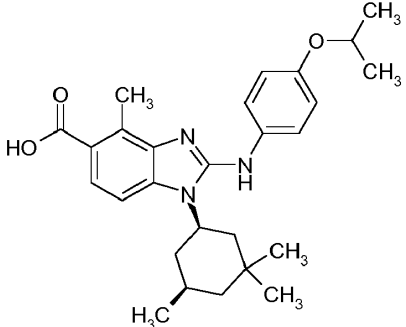
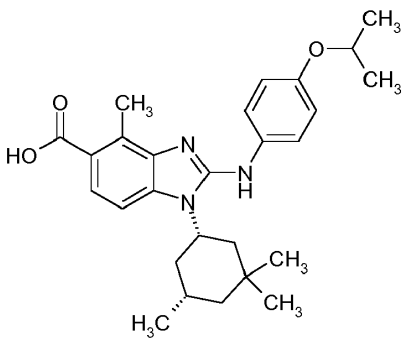
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p>Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-97		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 0,91 min (método F).
	<p style="text-align: center;">y</p> 	

Tabla 21 (continuación)

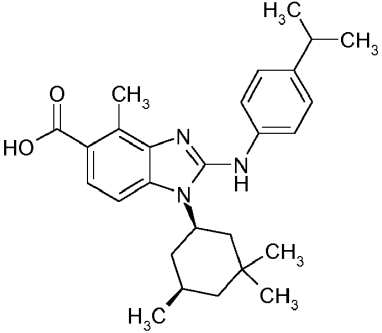
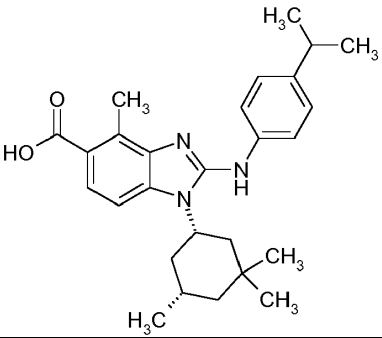
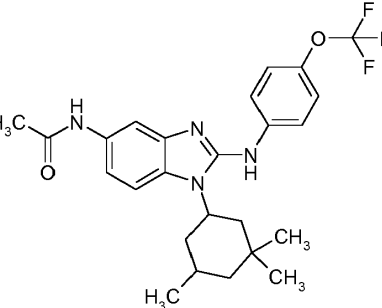
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-98	<p data-bbox="336 349 895 432">Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 434; R <sub>t</sub> = 0,96 min (método F).
	<p data-bbox="608 792 624 815">y</p> 	
	<p data-bbox="336 1182 895 1263">Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-99-1		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 475; R <sub>t</sub> = 1,45 min (método B).

Tabla 21 (continuación)

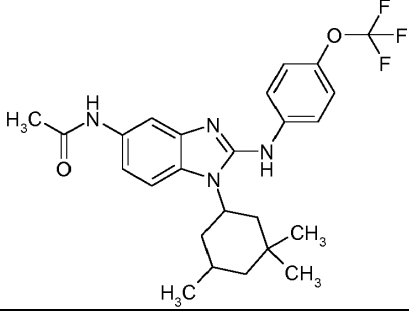
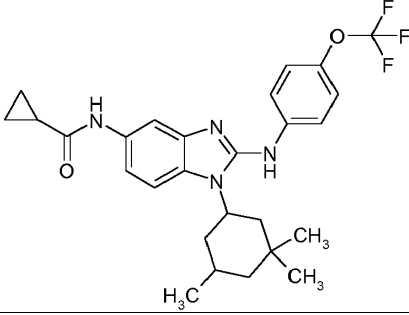
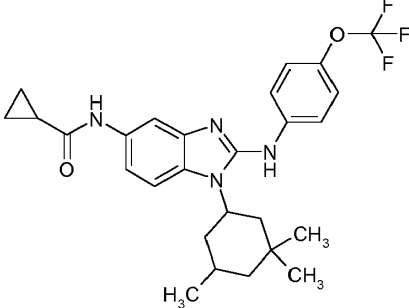
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-99-2	<p data-bbox="347 349 887 432">N-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)acetamida, enantiómero A</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 475; R <sub>t</sub> = 1,45 min (método B).
3-100-1	<p data-bbox="347 775 887 857">N-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il)acetamida, enantiómero B</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 501; R <sub>t</sub> = 1,53 min (método F).
	<p data-bbox="347 1200 887 1283">N-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il)ciclopropanocarboxamida, enantiómero A</p>	
3-100-2		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 501; R <sub>t</sub> = 1,52 min (método B).



Tabla 21 (continuación)

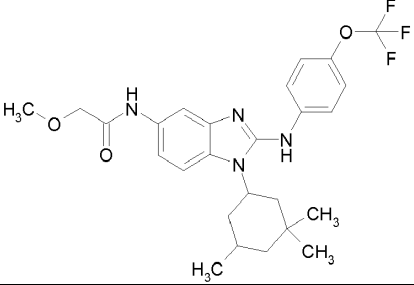
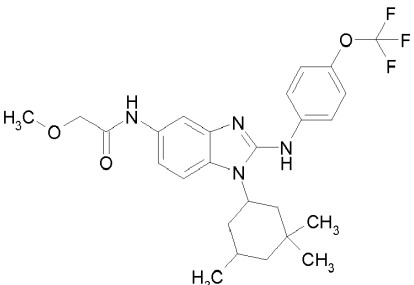
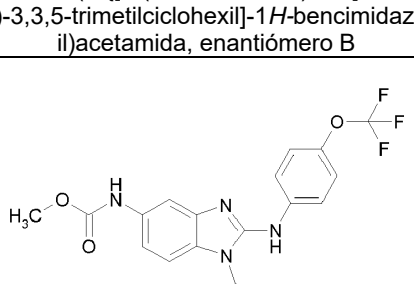
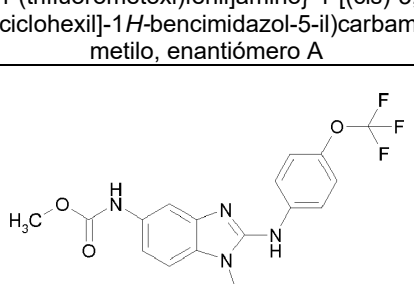
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-101-1	<p data-bbox="352 349 879 432"><i>N</i>-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)ciclopropanocarboxamida, enantiómero B</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 505; R <sub>t</sub> = 1,50 min (método B).
3-101-2	<p data-bbox="352 748 879 831">2-metoxi-<i>N</i>-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)acetamida, enantiómero A</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 505; R <sub>t</sub> = 1,50 min (método B).
3-102-1	<p data-bbox="352 831 879 913">2-metoxi-<i>N</i>-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)acetamida, enantiómero B</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,54 min (método F).
3-102-2	<p data-bbox="352 1149 879 1232">(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo, enantiómero A</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,54 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

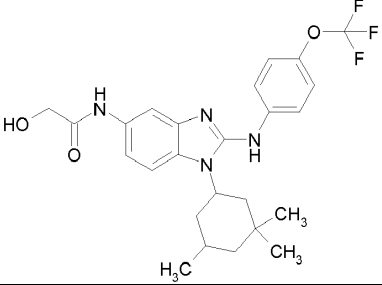
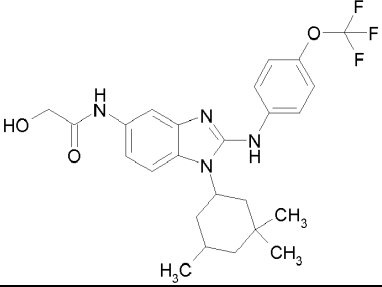
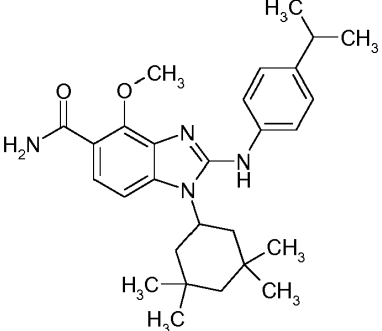
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-103-1	(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]carbamato de metilo, enantiómero B 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,42 min (método F).
	2-hidroxi- <i>N</i> -(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]acetamida, enantiómero A	
3-103-2		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 491; R <sub>t</sub> = 1,42 min (método F).
	2-hidroxi- <i>N</i> -(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il]acetamida, enantiómero B	
3-104		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 463; R <sub>t</sub> = 1,59 min (método E).

Tabla 21 (continuación)

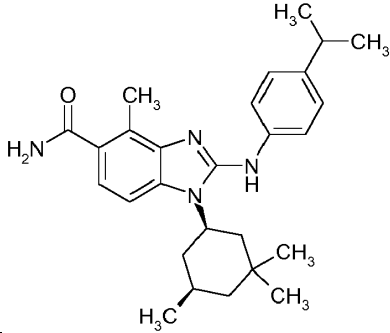
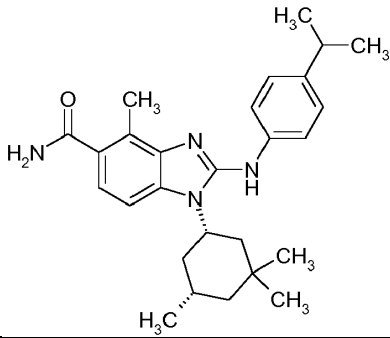
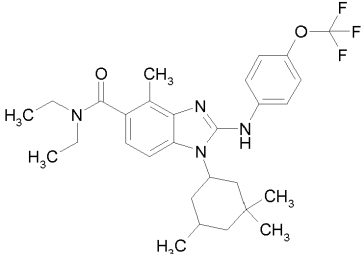
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-105	<p data-bbox="347 353 887 432">4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 433; R <sub>t</sub> = 1,50 min (método F).
	<p data-bbox="608 797 624 819" style="text-align: center;">y</p> 	
	<p data-bbox="355 1187 879 1263">(±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	
3-106-2		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 531; R <sub>t</sub> = 1,53 min (método E).

Tabla 21 (continuación)

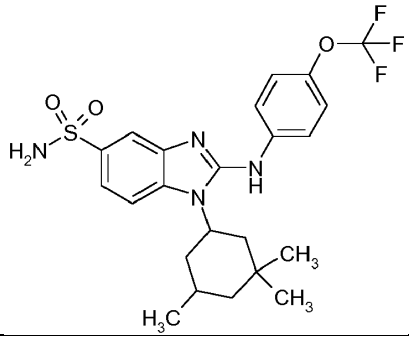
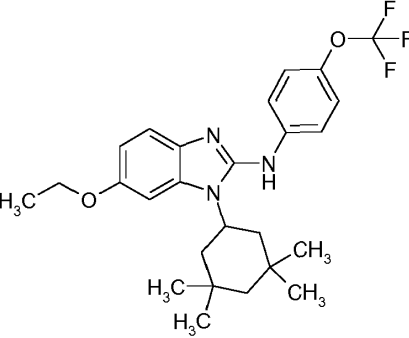
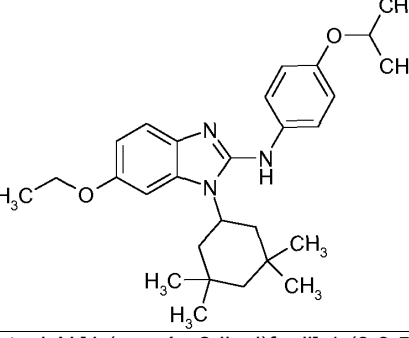
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<i>N,N</i> -dietil-4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida, enantiómero B	
3-107-2		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 497; R <sub>t</sub> = 1,38 min (método E).
	2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-sulfonamida, enantiómero B	
3-108		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,48 - 1,57 (m, 2H), 1,96 - 2,08 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,24 - 7,34 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 8,83 (s, 1H).
	6-etoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-109		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,24 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,46 - 1,54 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 4,44 - 4,61 (m, 2H), 6,65 - 6,70 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), UPLC-EM (método D): R <sub>t</sub> = 1,66 min; m/z = 450 (M+H) <sup>+</sup> .
	6-etoxi- <i>N</i> -[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	

Tabla 21 (continuación)

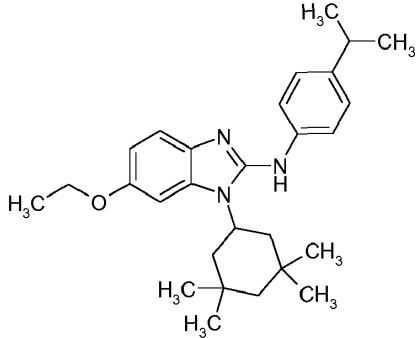
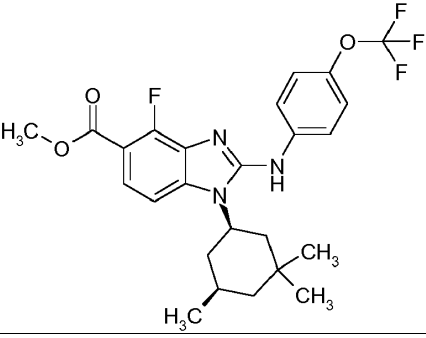
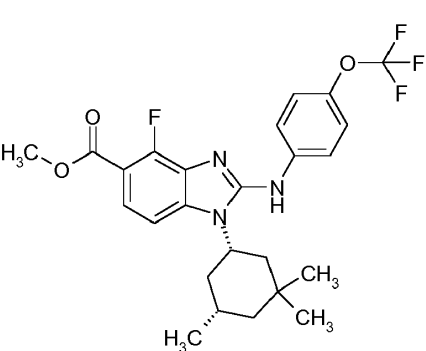
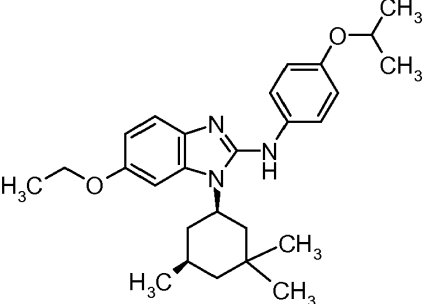
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-110		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,02 (s, 6H), 1,18 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 1,94 - 2,06 (m, 2H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,48 - 4,59 (m, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 8,49 (s, 1H).
	6-etoxi-N-[4-(propán-2-il)fenil]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1H-bencimidazol-2-amina	
3-111		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 494; R <sub>t</sub> = 1,63 min (método F).
		
	(±) 4-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo	
3-112		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,93 - 1,11 (m, 10H), 1,25 (d, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,64 - 1,93 (m, 3H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 4,45 - 4,64 (m, 2H), 6,62 - 6,68 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,46 (s, 1H).

Tabla 21 (continuación)

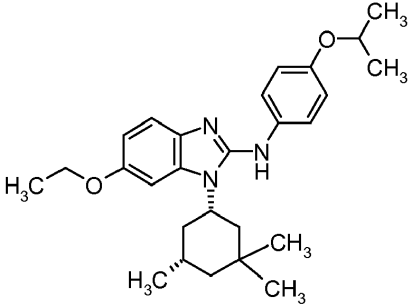
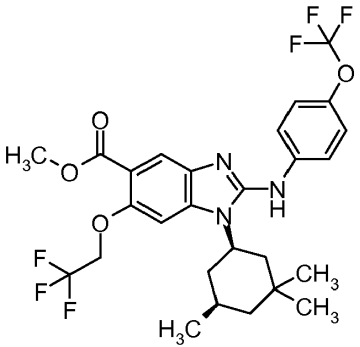
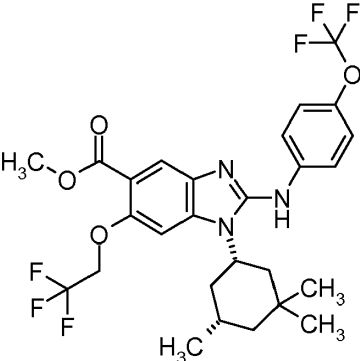
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
3-113	<p>(±) 6-etoxi-N-(4-isopropoxifenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 574; R <sub>t</sub> = 1,64 min (método E).
	<p style="text-align: center;">y</p> 	

Tabla 21 (continuación)

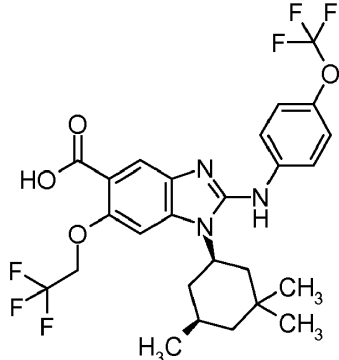
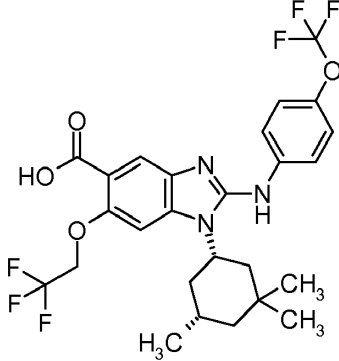
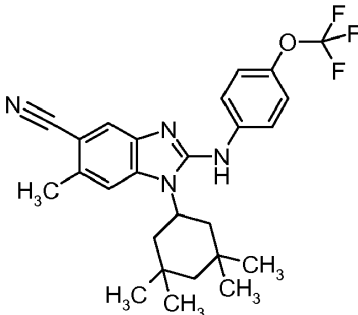
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-114	<p data-bbox="343 353 890 459">(±) 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p> 	<p data-bbox="927 465 1390 517">UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 560; R<sub>t</sub> = 1,46 min (método C).</p>
	<p data-bbox="608 857 624 880">y</p> 	
	<p data-bbox="359 1276 874 1357">Ácido (±) 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-115		<p data-bbox="927 1361 1422 1525">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,09 (s, 12H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,69 (d, 2H), 1,90 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 471; R<sub>t</sub> = 3,61 min (método G).</p>

Tabla 21 (continuación)

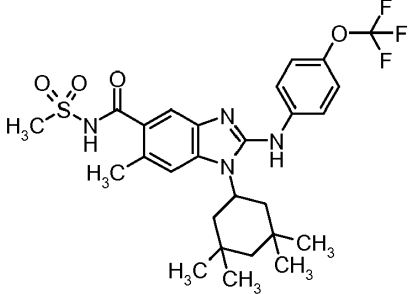
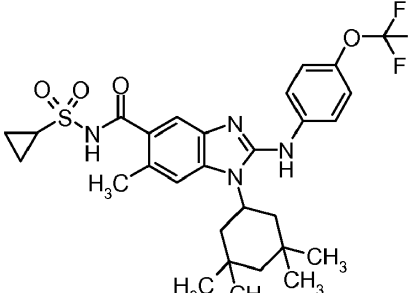
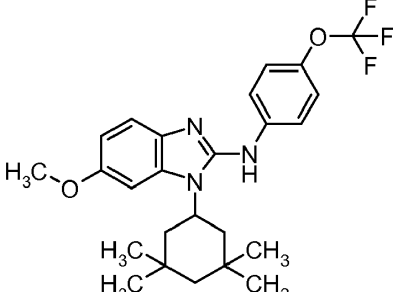
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carbonitrilo	
3-116		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ [ppm] = 1,00 (s, 6H), 1,05 (s, 6H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,60 (d, 2H), 2,09 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,61 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).
	6-metil- <i>N</i> -(metilsulfonyl)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 567; R <sub>t</sub> = 2,33 min (método H).
3-117		RMN- <sup>1</sup> H (300MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ [ppm] = 1,00 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,06-1,33 (m, 6H), 1,61 (d, 2H), 2,09 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,00-3,15 (m, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 593; R <sub>t</sub> = 2,37 min (método H).
	<i>N</i> -(ciclopropilsulfonyl)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxamida	
3-118		RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 1,48 - 1,57 (m, 2H), 1,97 - 2,10 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,52 - 4,64 (m, 1H), 6,72 - 6,78 (m, 1H), 7,02 - 7,08 (m, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 8,84 (s, 1H).



Tabla 21 (continuación)

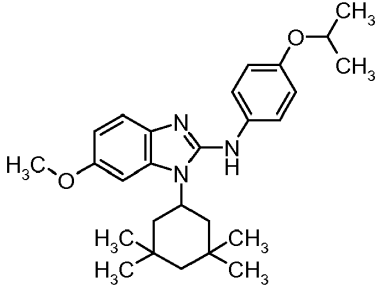
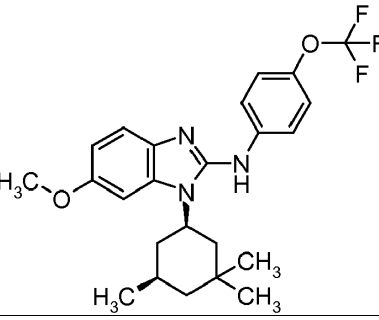
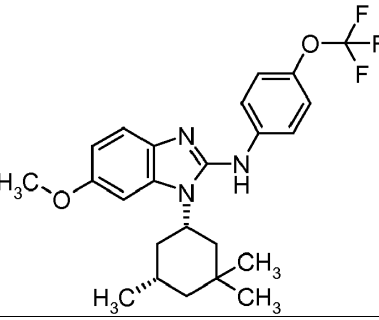
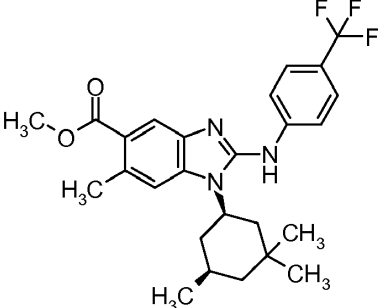
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-119	<p data-bbox="363 349 871 405">6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	<p data-bbox="927 405 1425 573">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,24 (d, 6H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,45 - 4,59 (m, 2H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 8,38 (s, 1H).</p>
3-120	<p data-bbox="363 719 871 775"><i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	<p data-bbox="927 775 1425 920">RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,93 - 1,14 (m, 10H), 1,34 - 1,43 (m, 3H), 1,97 - 2,07 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,91 (s, 1H).</p>
	<p data-bbox="608 1122 624 1144" style="text-align: center;">y</p> 	
3-121	<p data-bbox="363 1491 871 1547">(±) 6-metoxi-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	<p data-bbox="927 1547 1390 1603">UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 474; R<sub>t</sub> = 1,68 min (método F).</p>

Tabla 21 (continuación)

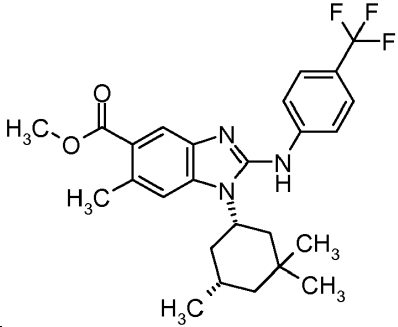
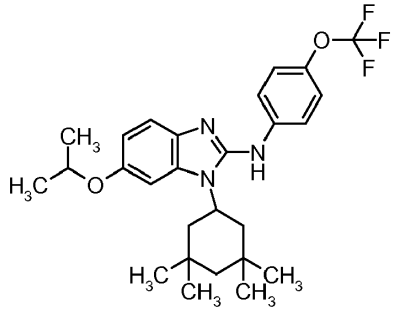
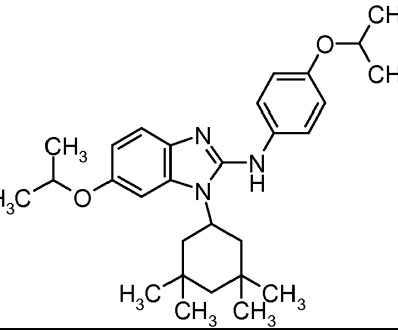
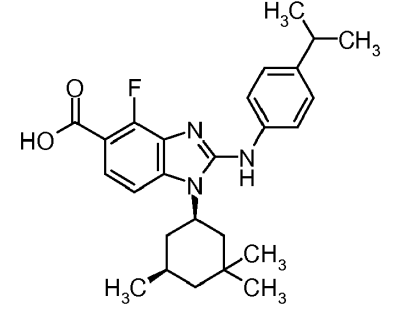
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p style="text-align: center;">(±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-122		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0,92 (s, 6H), 0,96 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,37 (d, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,94 (t, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (sept, 1H), 6,32 (br. s., NH), 6,80 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,14 (s, 4H), 7,47 (d, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">6-isopropoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 490; R<sub>t</sub> = 0,98 min (método I).</p>
3-123		<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0,87 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 1,13 (d, 1H), 1,25 (d, 1H), 1,30 (d, 6H), 1,37 (d, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,91 (t, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,46 (sept, 1H), 4,56 (sept, 1H), 5,97 (br. s., NH), 6,82 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), CL-EM: [M + H]<sup>+</sup> = 464; R<sub>t</sub> = 2,07 min (método A).</p>
	<p style="text-align: center;">6-isopropoxi-<i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-124		<p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 438; R<sub>t</sub> = 0,95 min (método F).</p>

Tabla 21 (continuación)

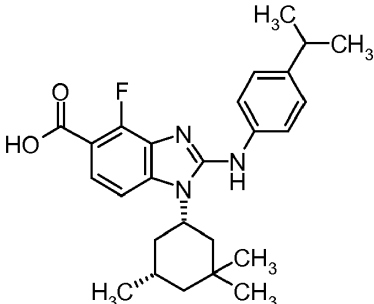
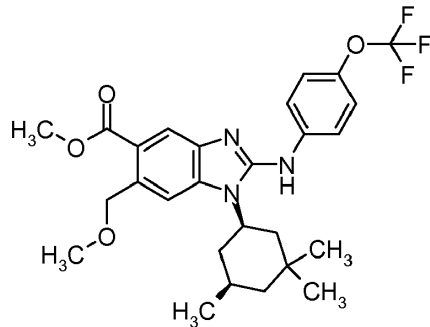
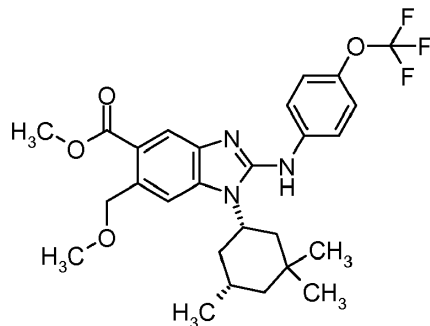
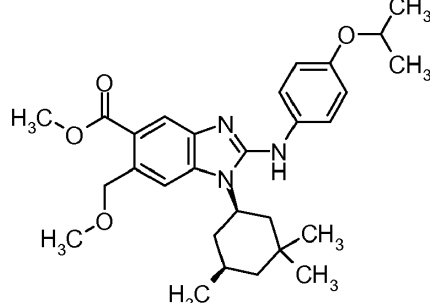
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p style="text-align: center;">Ácido (±) 4-fluoro-2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-125		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 520; R <sub>t</sub> = 1,65 min (método F).
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p style="text-align: center;">(±) 6-(metoximetil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-126		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 494; R <sub>t</sub> = 1,61 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

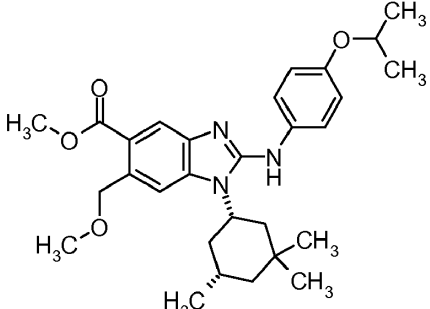
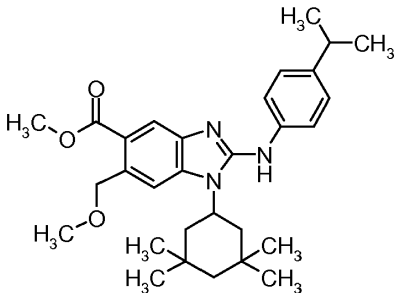
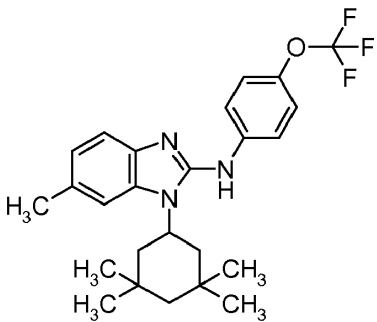
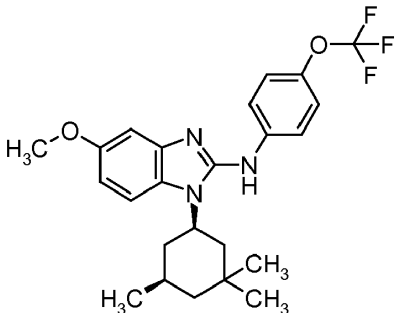
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p>(±) 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-(metoximetil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-127		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 492; R <sub>t</sub> = 1,73 min (método F).
	<p>2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-(metoximetil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-128		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 446; R <sub>t</sub> = 1,73 min (método F).
	<p>6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-129		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 448; R <sub>t</sub> = 1,65 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

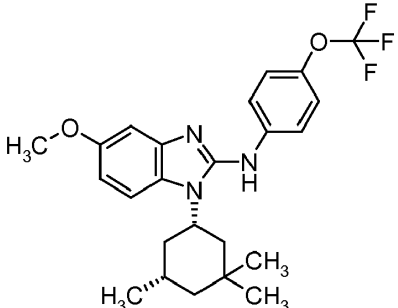
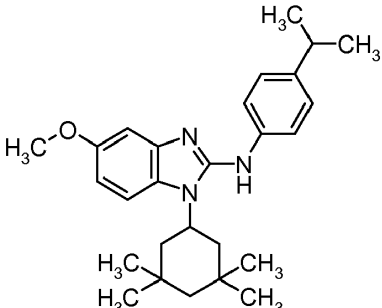
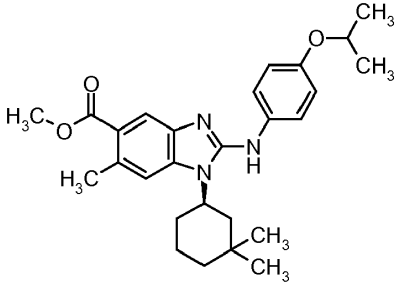
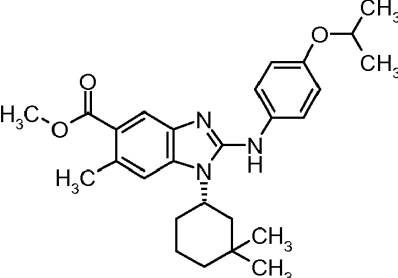
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
	<p style="text-align: center;">(±) 5-metoxi-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-130		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 420; R <sub>t</sub> = 1,73 min (método F).
	<p style="text-align: center;"><i>N</i>-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-131		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 1,60 min (método F).
	<p style="text-align: center;">y</p>	
		

Tabla 21 (continuación)

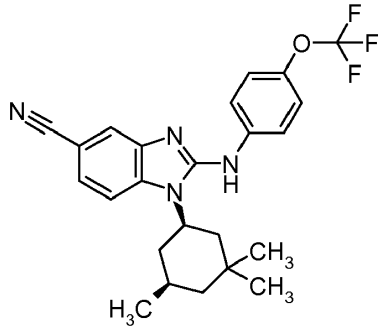
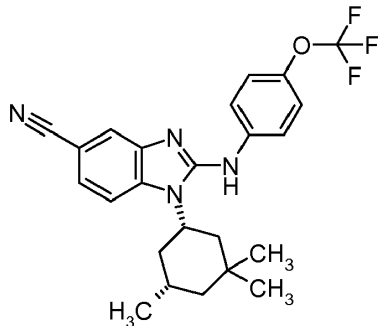
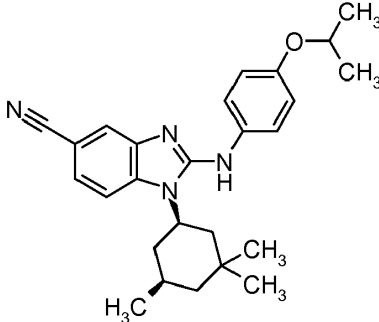
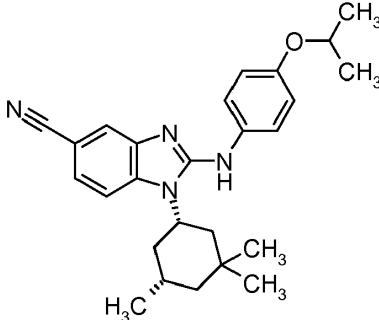
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-132	<p data-bbox="336 349 938 405">(±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 443; R <sub>t</sub> = 1,63 min (método F).
	y	
		
	<p data-bbox="336 1137 938 1193">(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carbonitrilo</p>	
3-133		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 417; R <sub>t</sub> = 1,59 min (método F).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

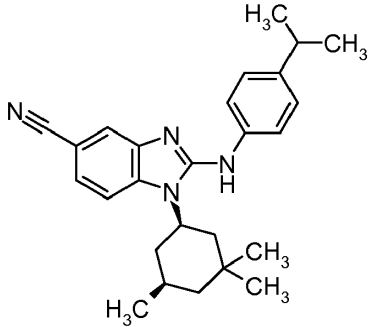
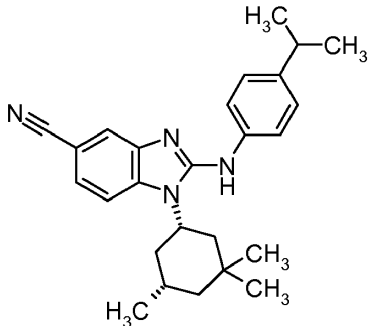
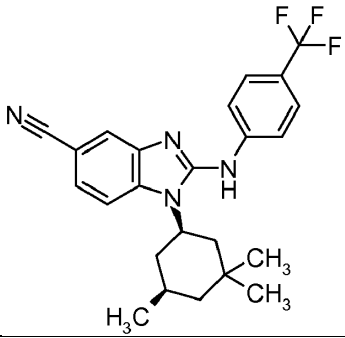
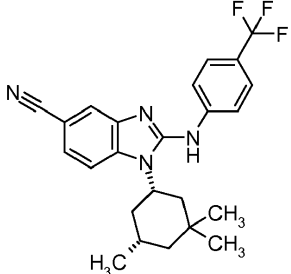
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-134	<p data-bbox="384 349 903 405">(±) 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carbonitrilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 401$ ; $R_t = 1,66$ min (método F).
	y	
		
	<p data-bbox="384 1137 903 1193">(±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carbonitrilo</p>	
3-135		UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 427$ ; $R_t = 1,61$ min (método F).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

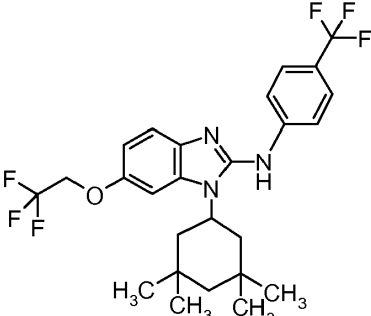
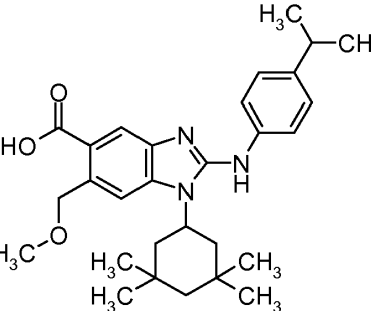
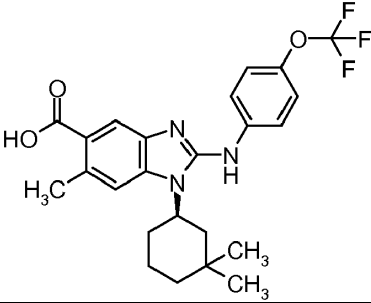
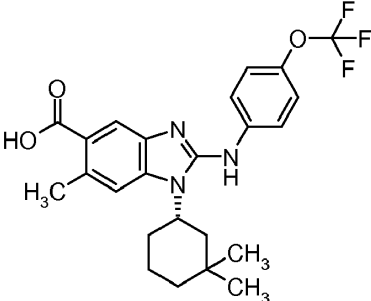
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-136	<p>(±) 2-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carbonitrilo</p> 	<p>RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0,92 (s, 6H), 0,98 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,96 (t, 2H), 4,17 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), CL-EM: [M + H]<sup>+</sup> = 514; R<sub>t</sub> = 1,97 min (método A).</p>
3-137	<p>1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-<i>N</i>-[4-(trifluorometil)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	<p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 478; R<sub>t</sub> = 1,40 min (método E).</p>
	<p>Ácido 2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-(metoximetil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-138		<p>UPLC-EM (IEP+): [M + H]<sup>+</sup> = 462; R<sub>t</sub> = 0,84 min (método D).</p>
	y	
		



Tabla 21 (continuación)

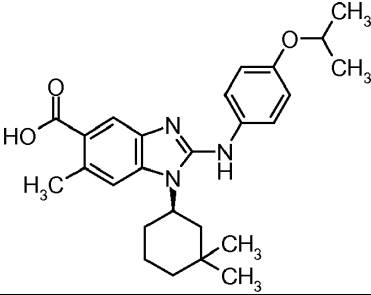
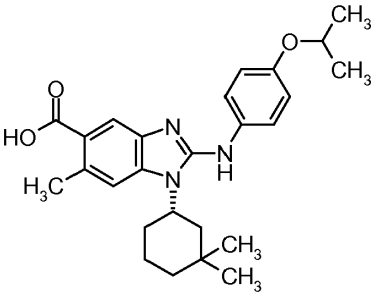
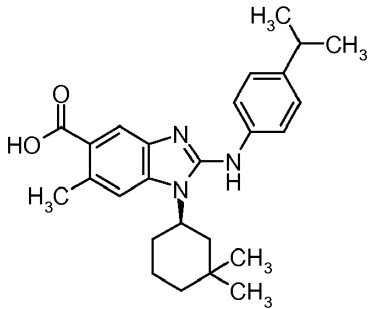
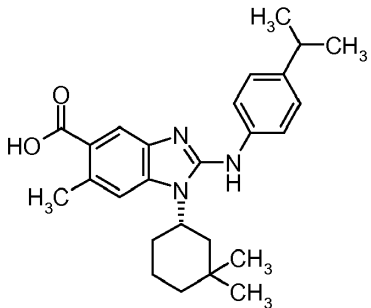
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-139	<p data-bbox="384 349 903 432">Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 436$ ; $R_t = 0,85$ min (método F).
	<p data-bbox="635 757 651 779">y</p> 	
	<p data-bbox="376 1104 911 1187">Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[[4-isopropoxifenil]amino]-6-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-140		UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 420$ ; $R_t = 0,87$ min (método D).
	<p data-bbox="635 1523 651 1545">y</p> 	

Tabla 21 (continuación)

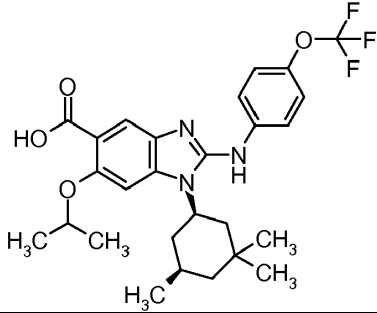
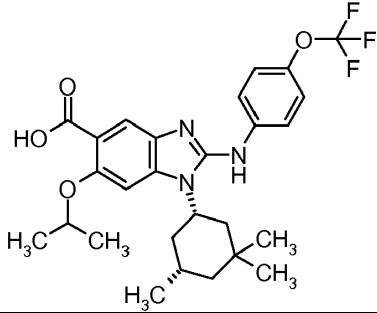
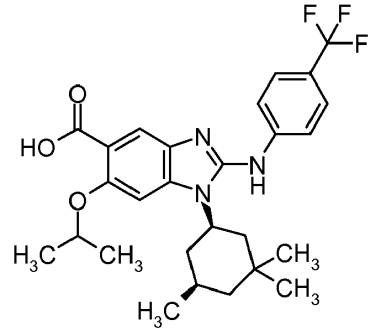
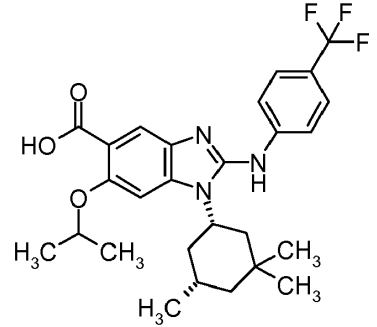
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-141	<p data-bbox="336 349 970 405">Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 520; R <sub>t</sub> = 1,00 min (método F).
	y	
		
	<p data-bbox="336 1115 970 1196">Ácido (±) 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p>	
3-142		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 504; R <sub>t</sub> = 0,98 min (método F).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

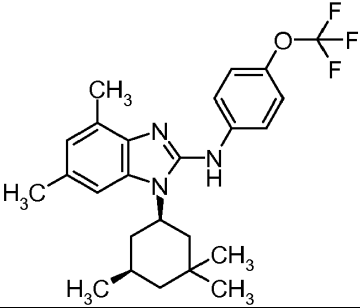
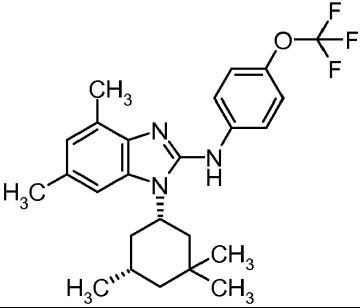
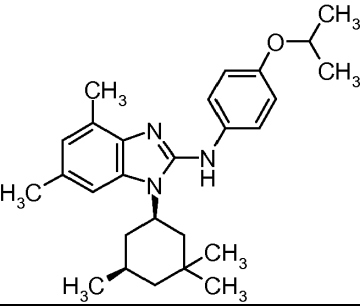
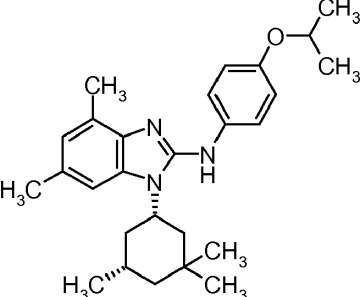
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-143	<p data-bbox="336 349 970 405">Ácido (±) 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 446; R <sub>t</sub> = 1,78 min (método F).
	y	
		
	(±) 4,6-dimetil- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-144		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 420; R <sub>t</sub> = 1,75 min (método F).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

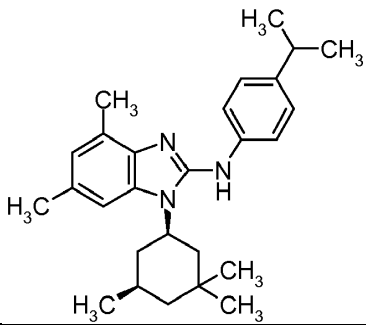
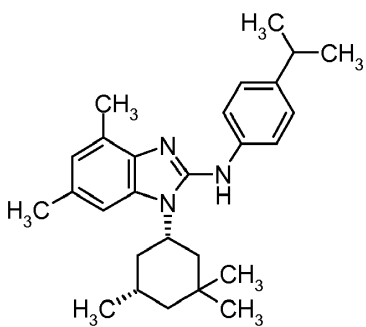
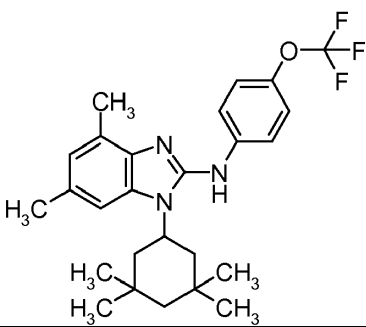
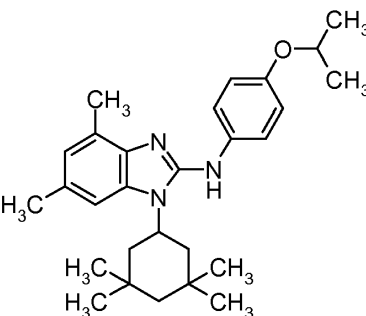
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-145	<p data-bbox="400 349 927 405">(±) <i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 404; R <sub>t</sub> = 1,82 min (método F).
	<p data-bbox="655 752 671 775" style="text-align: center;">y</p> 	
3-146	<p data-bbox="400 1122 927 1178">(±) <i>N</i>-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 460; R <sub>t</sub> = 1,79 min (método F).
3-147	<p data-bbox="400 1525 927 1581">4,6-dimetil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 434; R <sub>t</sub> = 1,77 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

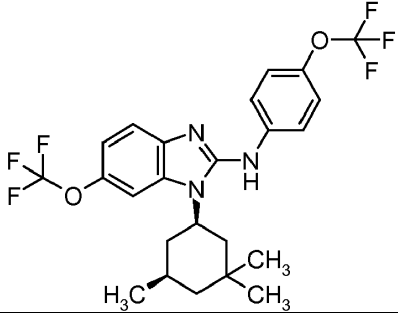
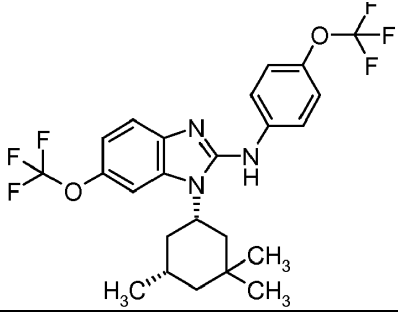
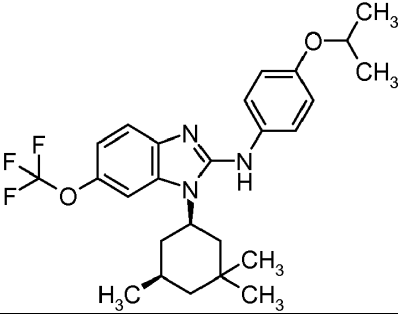
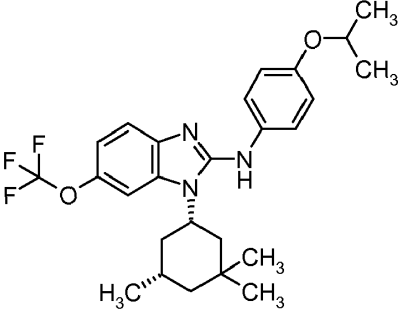
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-148	<p data-bbox="416 349 906 405"><i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>  <p data-bbox="655 752 671 775">y</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 502; R <sub>t</sub> = 1,78 min (método F).
		
	(±) 6-(trifluorometoxi)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-149	 <p data-bbox="655 1516 671 1538">y</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 1,75 min (método F).
		

Tabla 21 (continuación)

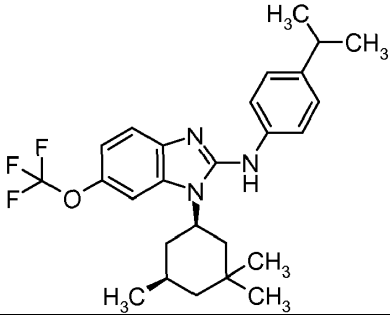
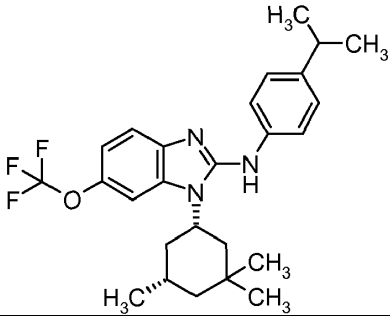
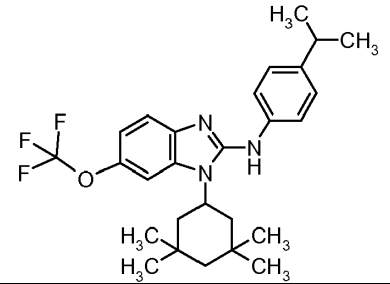
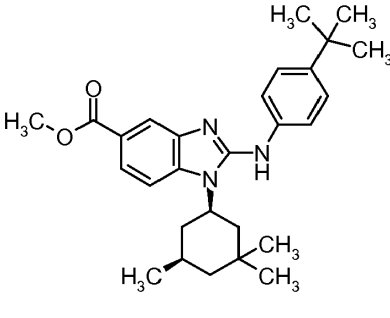
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-150	<p data-bbox="363 349 959 405">(±) <i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 460; R <sub>t</sub> = 1,81 min (método F).
	y	
		
	<p data-bbox="363 1115 959 1171">(±) <i>N</i>-(4-isopropilfenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-151		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 474; R <sub>t</sub> = 1,84 min (método F).
	<p data-bbox="363 1480 959 1536"><i>N</i>-(4-isopropilfenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-6-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-152		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 448; R <sub>t</sub> = 1,74 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

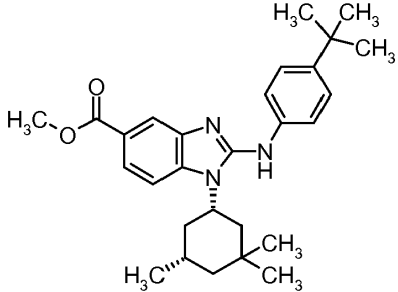
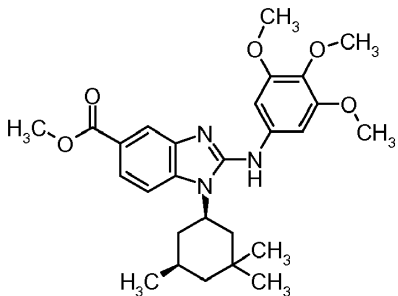
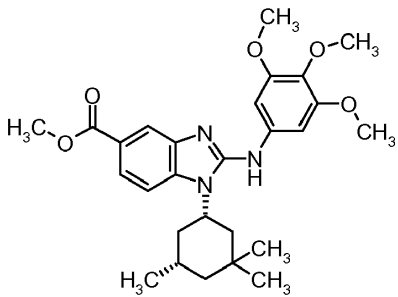
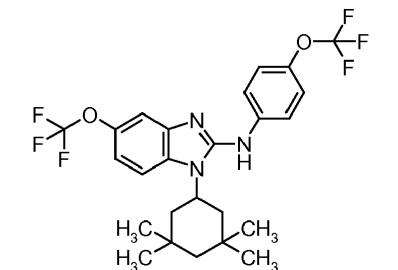
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">(±) 2-[(4-<i>tert</i>-butilofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-153	 <p style="text-align: center;">(±) 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 482; R <sub>t</sub> = 1,52 min (método F).
	<p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">(±) 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	
3-154	 <p style="text-align: center;">(±) 2-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxilato de metilo</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 516; R <sub>t</sub> = 1,80 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

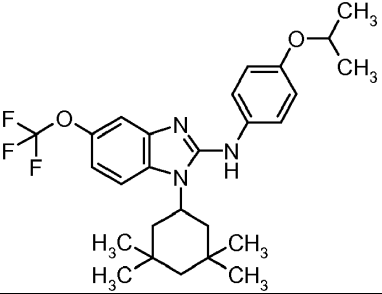
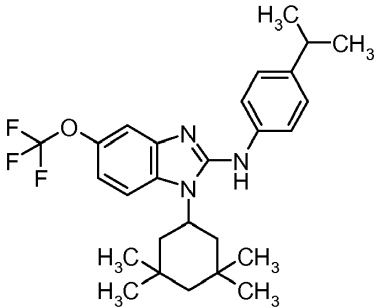
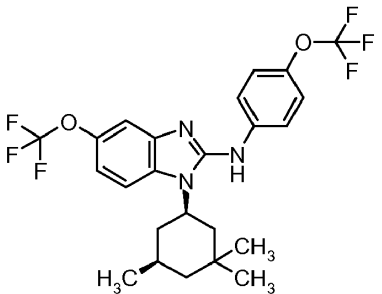
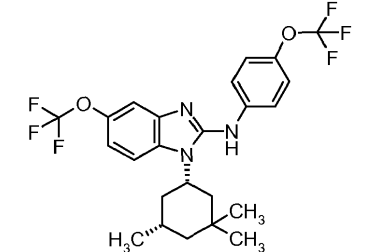
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-155	<p data-bbox="379 349 943 405">1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 490; R <sub>t</sub> = 1,77 min (método F).
3-156	<p data-bbox="379 725 943 781"><i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 474; R <sub>t</sub> = 1,85 min (método F).
3-157	<p data-bbox="379 1115 943 1171"><i>N</i>-(4-isopropilfenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 502; R <sub>t</sub> = 1,79 min (método F).
	<p data-bbox="655 1503 671 1525">y</p> 	



Tabla 21 (continuación)

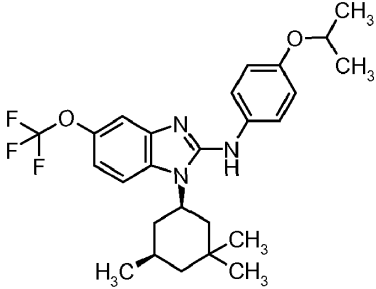
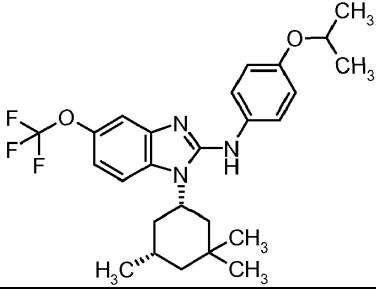
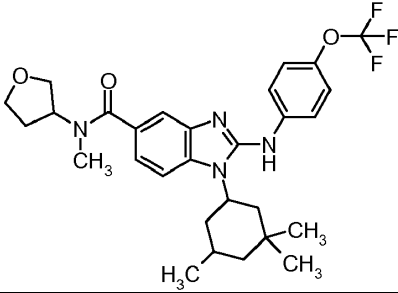
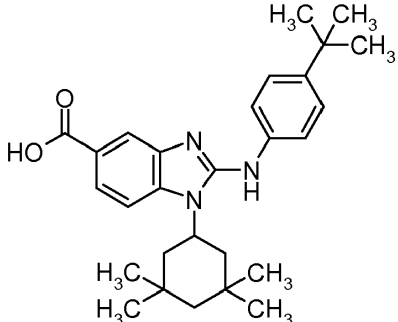
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-158	<p data-bbox="363 353 959 405">(±) 5-(trifluorometoxi)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 1,74 min (método F).
	<p data-bbox="655 728 671 750" style="text-align: center;">y</p> 	
	<p data-bbox="363 1070 959 1122">(±) <i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-5-(trifluorometoxi)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-159		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 545; R <sub>t</sub> = 1,52 min (método F).
	<p data-bbox="344 1447 983 1525">(±) <i>N</i>-metil-<i>N</i>-(tetrahidrofuran-3-il)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxamida</p>	
3-160		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 448; R <sub>t</sub> = 1,07 min (método B).

Tabla 21 (continuación)

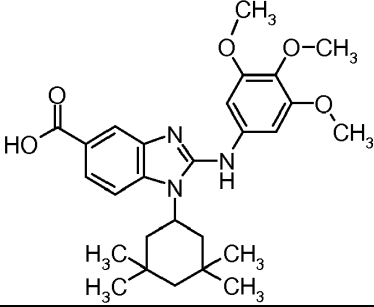
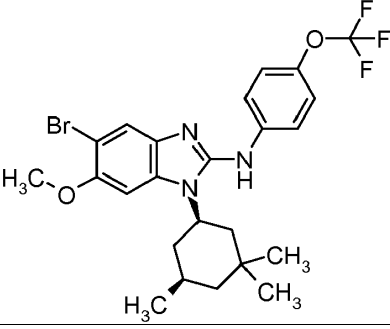
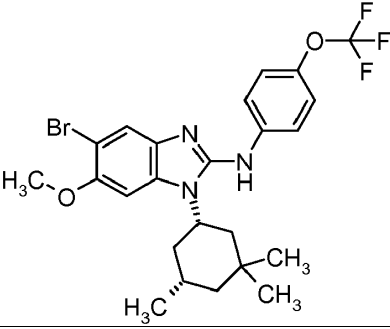
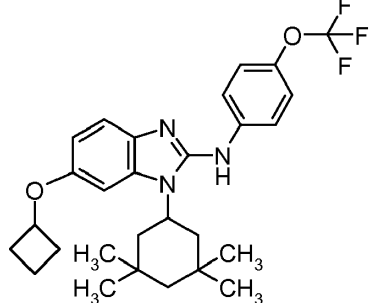
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-161	<p>Ácido 2-[(4-<i>tert</i>-butilfenil)amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 482; R <sub>t</sub> = 0,84 min (método F).
3-162	<p>Ácido 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 526/528; R <sub>t</sub> = 1,71 min (patrón de isótopos de Br; método F).
	<p>y</p> 	
	<p>(±) 5-bromo-6-metoxi-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	
3-163		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 502; R <sub>t</sub> = 1,75 min (método D).

Tabla 21 (continuación)

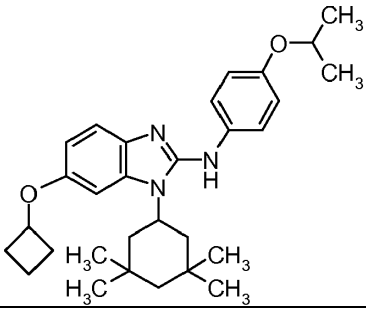
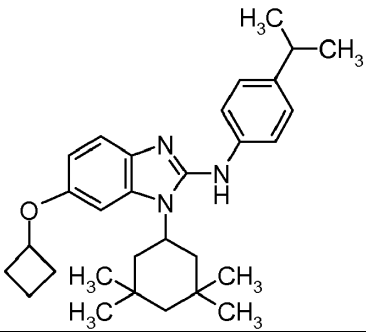
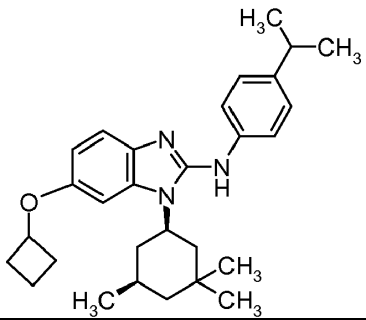
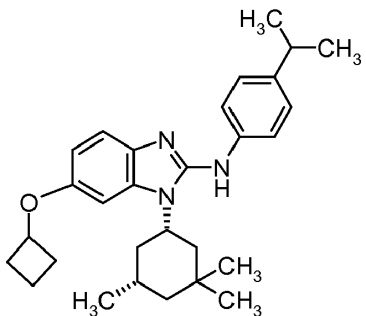
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-164	<p data-bbox="400 349 946 405">6-(ciclobutiloxi)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 476; R <sub>t</sub> = 1,73 min (método D).
3-165	<p data-bbox="416 734 930 790">6-(ciclobutiloxi)-N-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 460; R <sub>t</sub> = 1,81 min (método D).
3-166	<p data-bbox="416 1144 930 1200">6-(ciclobutiloxi)-N-(4-isopropilfenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 446; R <sub>t</sub> = 1,77 min (método D).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

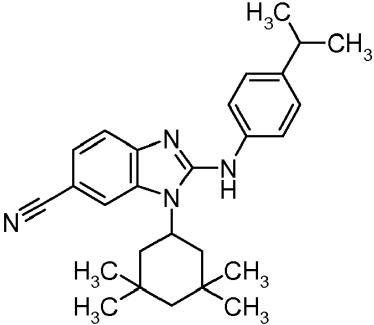
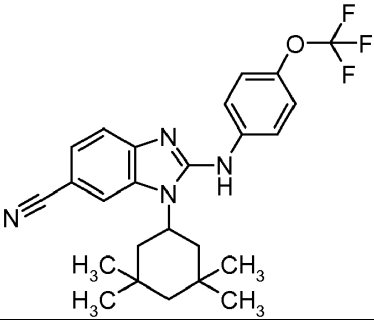
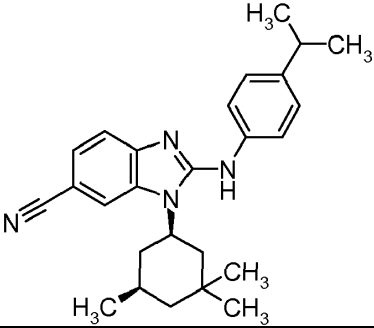
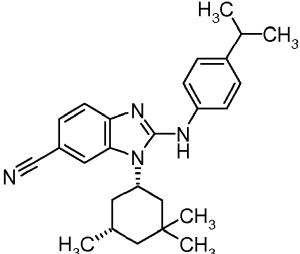
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-167	<p data-bbox="405 349 959 405">(±) 6-(ciclobutiloxi)-<i>N</i>-(4-isopropilfenil)-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 415; R <sub>t</sub> = 1,70 min (método F).
3-168	<p data-bbox="357 757 1007 813">2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-carbonitrilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 457; R <sub>t</sub> = 1,65 min (método F).
3-169	<p data-bbox="341 1160 1027 1216">1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1<i>H</i>-bencimidazol-6-carbonitrilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 401; R <sub>t</sub> = 1,60 min (método F).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

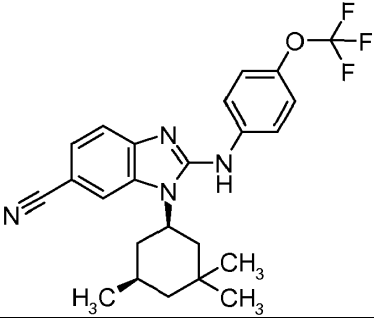
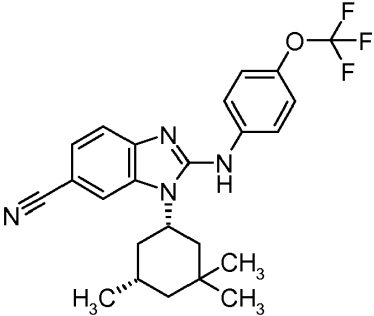
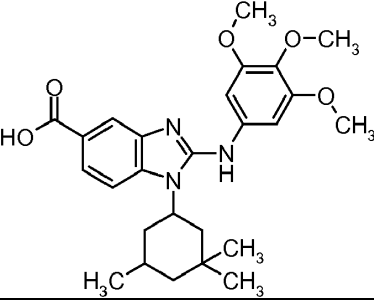
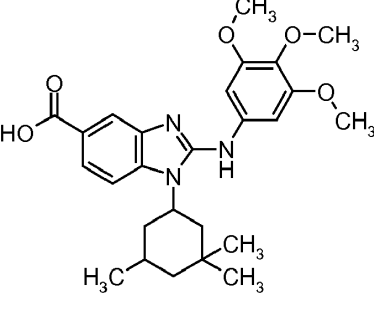
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-170	<p data-bbox="336 349 1027 405">(±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-6-carbonitrilo</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 443; R <sub>t</sub> = 1,63 min (método F).
	<p data-bbox="671 752 687 775" style="text-align: center;">y</p> 	
	<p data-bbox="336 1122 1027 1178">(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-6-carbonitrilo</p>	
3-171-1		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 468; R <sub>t</sub> = 0,79 min (método F).
	<p data-bbox="336 1509 1027 1565">Ácido 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i>-bencimidazol-5-carboxílico, enantiómero A</p>	
3-171-2		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 468; R <sub>t</sub> = 0,79 min (método F).

Tabla 21 (continuación)

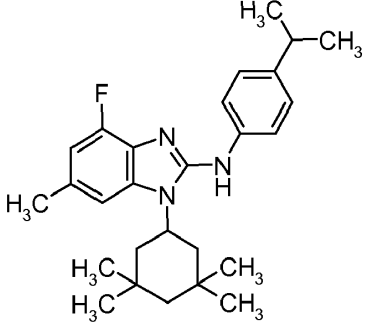
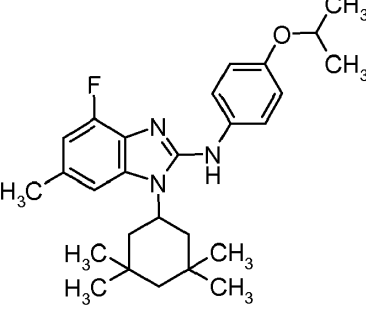
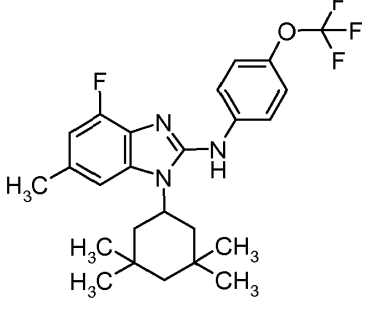
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	Ácido 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-carboxílico, Enantiómero B	
3-172	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is substituted with a 4-isopropylphenylamino group. The 4-position of the benzimidazole ring has a fluorine atom and a methyl group. The 1-position is substituted with a (1<i>cis</i>)-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl group. The 5-position is a carboxylic acid group.</p>	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 422$ ; $R_t = 1,77$ min (método B).
	4-fluoro- <i>N</i> -(4-isopropilfenil)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-173	 <p>The structure is similar to the previous one, but the 4-isopropylphenylamino group is replaced by a 4-isopropoxyphenylamino group.</p>	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 438$ ; $R_t = 1,72$ min (método B).
	4-fluoro- <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-174	 <p>The structure is similar to the previous ones, but the 4-isopropoxyphenylamino group is replaced by a 4-(trifluoromethoxy)phenylamino group.</p>	UPLC-EM (IEP+): $[M + H]^+ = 464$ ; $R_t = 1,72$ min (método B).
	4-fluoro-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	

Tabla 21 (continuación)

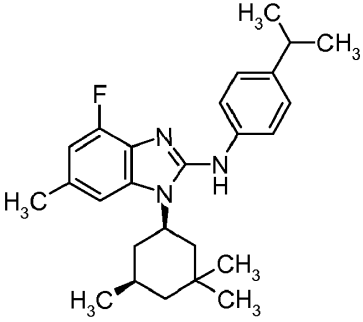
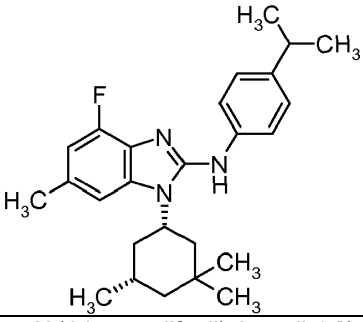
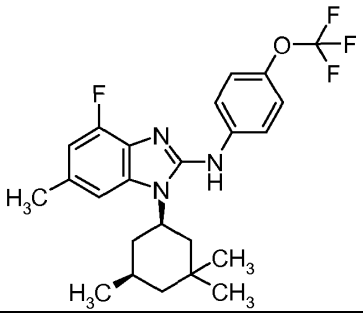
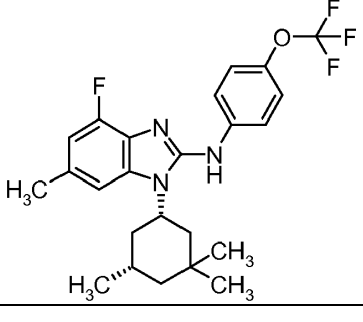
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-175		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 408; R <sub>t</sub> = 1,74 min (método B).
	y	
		
	(±) 4-fluoro-N-(4-isopropilfenil)-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina	
3-176		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 450; R <sub>t</sub> = 1,67 min (método C).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

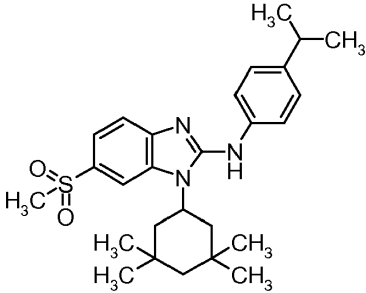
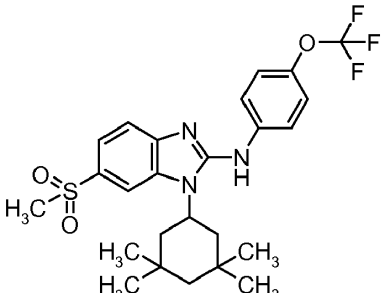
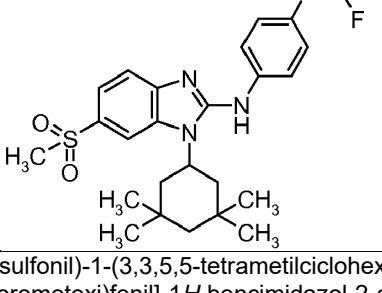
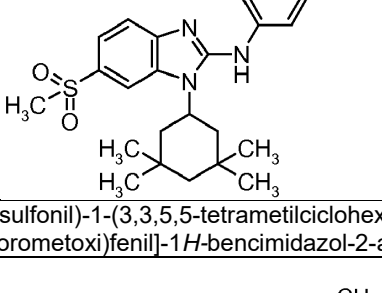
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-177	<p data-bbox="347 349 975 405">(±) 4-fluoro-6-metil-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 468; R <sub>t</sub> = 1,59 min (método F).
3-178	<p data-bbox="416 752 906 804"><i>N</i>-(4-isopropilfenil)-6-(metilsulfonyl)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 510; R <sub>t</sub> = 1,52 min (método F).
3-179	<p data-bbox="384 804 938 855">6-(metilsulfonyl)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 484; R <sub>t</sub> = 1,50 min (método F).
3-180	<p data-bbox="408 855 922 907"><i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonyl)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 496; R <sub>t</sub> = 1,50 min (método F).



Tabla 21 (continuación)

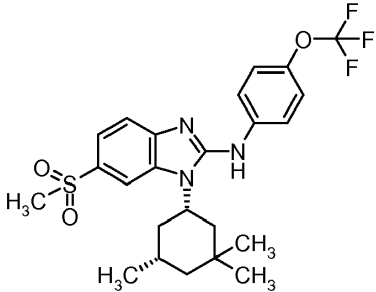
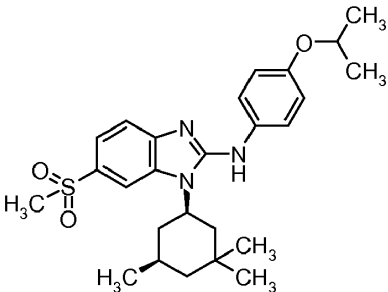
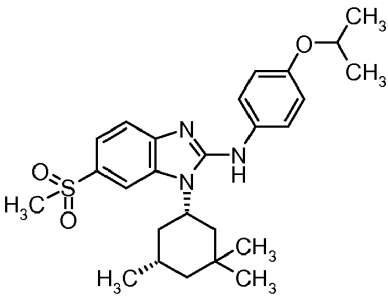
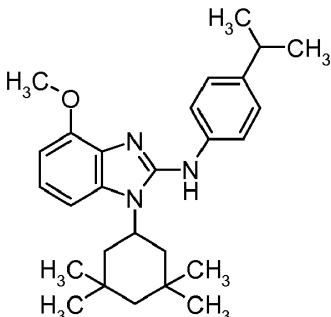
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	<p style="text-align: center;">y</p> 	
3-181	<p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">(±) 6-(metilsulfonil)-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 470; R <sub>t</sub> = 1,45 min (método F).
	<p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">(±) N-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	
3-182		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 420; R <sub>t</sub> = 1,72 min (método D).

Tabla 21 (continuación)

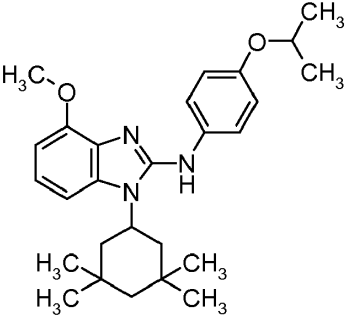
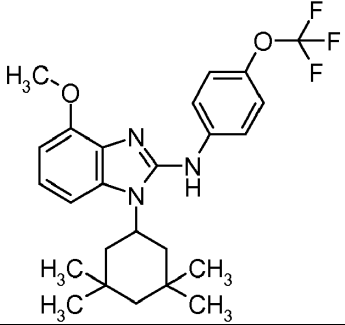
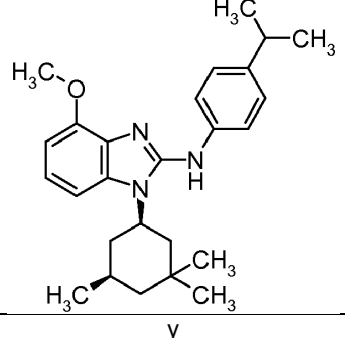
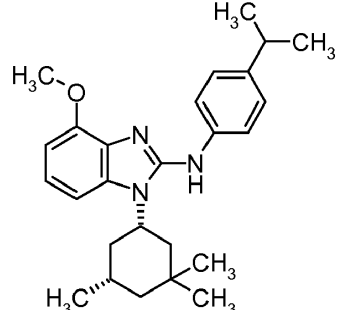
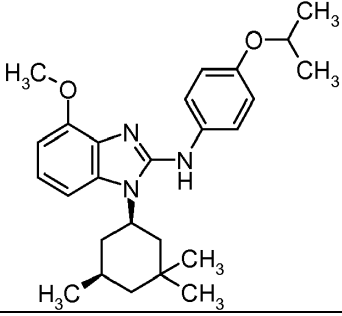
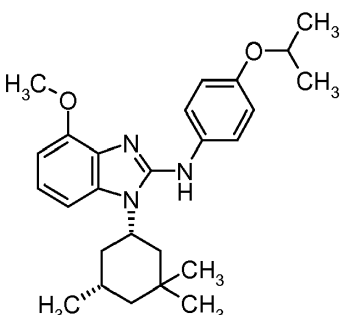
Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
3-183	<p data-bbox="347 353 1002 405"><i>N</i>-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 436; R <sub>t</sub> = 1,64 min (método D).
3-184	<p data-bbox="347 752 1002 804"><i>N</i>-(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 462; R <sub>t</sub> = 1,66 min (método D).
	4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-185		UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 406; R <sub>t</sub> = 1,68 min (método D).
	y	
		

Tabla 21 (continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Datos analíticos
	(±) <i>N</i> -(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	
3-186	 <p style="text-align: center;">y</p> 	UPLC-EM (IEP+): [M + H] <sup>+</sup> = 422; R <sub>t</sub> = 1,61 min (método D).
	(±) <i>N</i> -(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-[( <i>cis</i> )-3,3,5-trimetilciclohexil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina	

5 Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal tal como se indica en la presente memoria, mediante cualquier método conocido por el experto en la materia.

De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier método conocido por el experto en la materia.

#### 10 Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración en un paciente que lo necesita. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la condición o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable preferentemente es un portador que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de manera que cualesquiera efectos secundarios atribuibles al portador no vicien los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente esa cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular bajo tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos de la técnica utilizando cualesquiera formas unitarias de dosis convencionales eficaces, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares. Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundibles, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse según métodos conocidos de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosis unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo cubierta ordinaria de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden tabletearse con bases de tableta convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con ligantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina; agentes desintegrantes destinados a ayudar a la fragmentación y disolución de la tableta tras la

administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia; lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de las matrices y punzones de la tableteadora, por ejemplo talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc; pigmentos, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta piperita, aceite de gaulteria o saborizante de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de las tabletas y hacerlas más aceptables para el paciente. Entre los excipientes adecuados para la utilización en las formas de dosis líquida orales se incluyen el fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Pueden encontrarse presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, pueden recubrirse tabletas, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y gránulos resultan adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya indicados anteriormente. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes indicados anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser: (1) gomas naturales, tales como la goma acacia y la goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales, tales como la soja y la lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión puede contener además agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse mediante suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener además uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener además un demulcente, y conservante, tal como metil- y propil-parabenos, y agentes saborizantes y colorantes.

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

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

Las composiciones parenterales de la presente invención típicamente contienen entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en solución. Los conservantes y tampones también pueden utilizarse ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que presenta un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación preferentemente se

encuentra comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que presente el EHL anteriormente indicado o puede ser una mezcla de dos o más componentes que presenten el EHL deseado.

5 Ilustrativa de los tensioactivos utilizados en las formulaciones parenterales es la clase de ésteres de ácido graso de sorbitano de polietileno, por ejemplo monooleado de sorbitano y aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formado mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse según métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido natural, tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de sorbitano de polioxietileno, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano de polioxietileno.

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y solventes que pueden utilizarse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden utilizarse convencionalmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

30 Una composición de la invención puede administrarse además en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto, liberando el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

35 Otra formulación utilizada en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida de la técnica (ver, p.ej., la patente US nº 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991). Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos.

40 Entre las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral se incluyen microesferas poliméricas liposómicas y formulaciones de gel polimérico que son conocidas de la técnica.

45 Puede resultar deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y utilización de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida de la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente en el cerebro habitualmente implican la introducción de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente de sortear la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de administración implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente US nº 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991.

50 Las composiciones de la invención pueden contener además otros ingredientes de mezcla farmacéuticamente aceptables convencionales, generalmente denominados portadores o diluyentes, según resulte necesario o deseado. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosis apropiadas.

55 Entre dichos ingredientes y procedimientos se incluyen los indicados en las referencias siguientes: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 52(5):238-311, 1998 ; Strickley R.G., "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 53(6):324-349, 1999 y Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 51(4):166-171, 1997.

60 Entre los ingredientes farmacéuticos utilizados comúnmente que pueden utilizarse según resulte apropiado para formular la composición para su vía de administración deseada se incluyen:

65 agentes acidificantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico),

- agentes alcalinizantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, solución de amonio, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina),
- 5 adsorbentes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, celulosa en polvo y carbono activado),  
propelentes de aerosol (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>)
- agentes de desplazamiento de aire (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, nitrógeno y argón),  
conservantes antifúngicos (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato sódico),
- 10 conservantes antimicrobianos (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato de fenilmercúrico y timerosal),  
antioxidantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato formaldehído sódico y metabisulfito sódico),
- 15 materiales de unión (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno),  
agentes tamponadores (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico),
- 20 agentes portadores (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro sódico y agua bacteriostática para inyección),  
agentes quelantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, edetato disódico y ácido edético),
- 25 colorantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, FD&C rojo n° 3, FD&C rojo n° 20, FD&C amarillo n° 6, FD&C azul n° 2, D&C verde n° 5, D&C naranja n° 5, D&C rojo n° 8, caramelo y óxido férrico rojo),  
agentes clarificantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bentonita),  
agentes emulsionantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano y monoestearato de polioxietileno 50,
- 30 agentes encapsulantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, gelatina y ftalato de acetato de celulosa),  
saborizantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina),  
humectantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol),
- 35 agentes levigantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral y glicerina); aceites (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal).  
bases de pomada (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, lanolina, pomada hidrofílica, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas),
- 40 intensificadores de penetración (administración transdérmica) (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, alcoholes monohidroxi o polihidroxi, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas),  
plastificadores (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol); solventes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol,
- 45 isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación),  
agentes rigidificantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla),
- 50 bases supositorias (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas)),  
tensioactivos (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato sódico y monopalmitato de sorbitano),  
agentes de suspensión (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum),
- 55 agentes edulcorantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa),  
antiadherentes de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, estearato de magnesio y talco),  
ligantes de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada y almidón pregelatinizado),
- 60 diluyentes de tableta y cápsula (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, fosfato dibásico cálcico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón),

agentes de recubrimiento de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y shellac),

excipientes de compresión directa de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, fosfato cálcico dibásico),

desintegrantes de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico y almidón),

glidantes de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco),  
 lubricantes de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc),

opacificadores de tableta/cápsula (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, dióxido de titanio),

agentes de pulido de tableta (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, cera carnuba y cera blanca),  
 agentes espesantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina),

agentes de tonicidad (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, dextrosa y cloruro sódico),

agentes de incremento de la viscosidad (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto), y

agentes humectantes (entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitación, heptadecaetilén-oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilén-sorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ilustrarse de la manera siguiente:

Solución IV estéril: puede prepararse una solución 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención utilizando agua inyectable estéril y ajustarse el pH en caso necesario. La solución se diluye para la administración a 1-2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra como infusión I.V. durante aproximadamente 60 min.

Polvos liofilizados para la administración I.V.: puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 a 1.000 mg del compuesto deseado de la presente invención en forma de unos polvos liofilizados, (ii) citrato sódico 32-327 mg/ml e (iii) 300 a 3.000 mg de dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2-0,4 mg/ml, y se administra como bolo i.v. o mediante infusión i.v. durante 15 a 60 min.

Suspensión intramuscular: puede prepararse la solución o suspensión siguiente, para la inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención  
 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica  
 4 mg/ml de Tween-80  
 9 mg/ml de cloruro sódico  
 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: se prepara un gran número de cápsulas unitarias mediante el llenado de cápsulas estándar de gelatina dura de dos piezas, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda: una mezcla de ingrediente activo es un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicinas miscible en agua.

Tabletas: se prepara un gran número de tabletas mediante procedimientos convencionales, de manera que la dosis unitaria contiene 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Cápsulas/tabletas de liberación inmediata: son formas de administración oral sólidas preparadas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se ingieren oralmente sin agua para la disolución y administración inmediatas de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en tabletas o cápsulas sólidas mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

#### Terapias de combinación

El término "combinación" en la presente invención se utiliza tal como conoce el experto en la materia y puede encontrarse presentes como combinación fija, combinación no fija o kit de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se utiliza tal como conoce el experto en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se encuentran presentes juntos en una dosis unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se encuentran presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica, en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se encuentran presentes en una unidad sin encontrarse mezclados.

Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se utiliza como conoce el experto en la materia y se define como combinación, en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se encuentran presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo se encuentran presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonados.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como único agente farmacéutico o en combinación con otro u otros agentes farmacéuticos en donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes quimioterapéuticos o agentes anticáncer conocidos, p.ej., agentes antihiperproliferativos u agentes para otra indicación, y similares, así como mezclas y combinaciones de los mismos. Entre los agentes de otras indicaciones se incluyen, aunque sin limitación, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes del ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

La expresión "agentes anticáncer quimioterapéuticos" incluye, aunque sin limitación, 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, cristaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, inóculos de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisúrido, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamúrtido, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia génica de p53, paclitaxel, palifermina, inóculo de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagólido, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxana, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico y zorubicina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse además en combinación con terapéuticos de proteínas. Dichos terapéuticos de proteínas adecuados para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para la utilización con las composiciones de la invención incluyen, aunque sin limitación, un interferón (p.ej., interferón alfa, beta o gamma), anticuerpos monoclonales supra-agonistas, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftotox, rituximab, timosina alfa-1, bevacizumab, mecasemina, rinfabato de mecasemina, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína,



radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna de NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna de Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna hiperaguda, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelina – cáncer de próstata, Javelina - melanoma, vacuna de NY-ESO-1, vacuna de EGF, CYT-004-MelQB10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Entre los anticuerpos monoclonales útiles como terapéuticos de proteínas se incluyen, aunque sin limitación, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab y infliximab.

Un compuesto de fórmula general (I) tal como se define en la presente memoria puede administrarse opcionalmente en combinación con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, tricitribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus y ZSTK-474.

Generalmente, la utilización de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención sirve para:

- (1) proporcionar una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso la eliminación del tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes por sí solo,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que resulta bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agentes individuales y otras terapias combinadas determinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándares,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para el avance tumoral, y/o
- (8) rinde resultados de eficacia y tolerabilidad por lo menos tan buenos como los obtenidos con los agentes utilizados individualmente, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagónicos.

#### Métodos de sensibilización de las células a la radiación

En una realización diferente de la presente invención, puede utilizarse un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula frente a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento de radiación de la célula convierte la célula en más susceptible al daño del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de ningún tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con por lo menos un compuesto de la invención.

De esta manera, la presente exposición proporciona además un método de eliminación de una célula, en el que se administra en una célula uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

La presente exposición proporciona además un método de provocar que la célula sea más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con por lo menos un compuesto, o por lo menos un método, o una combinación de los mismos, con el fin de causar daños en el ADN para el propósito de inhibir la función de la célula normal o eliminar la célula.

En una realización, se elimina una célula mediante el tratamiento de la célula con por lo menos un agente dañino para el ADN. Es decir, tras tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula frente a la muerte celular, la célula se trata con por lo menos un agente dañino para el ADN para matar la célula. Entre los agentes dañinos para el ADN útiles en la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, agentes quimioterapéuticos (p.ej., cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante el tratamiento de la célula con por lo menos un método para causar o inducir daño en el ADN. Entre tales métodos se incluyen, aunque sin limitación, la activación de una ruta de señalización celular que resulta en el daño al ADN al activar la ruta, la inhibición de una ruta de señalización celular

que resulta en el daño en el ADN al inhibir la ruta, e inducir un cambio bioquímico en la célula, en el que el cambio resulta en daño en el ADN. A título de ejemplo no limitativo, puede inhibir una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de esta manera la reparación del daño en el ADN y resultando en una acumulación anormal de daño en el ADN en la célula.

5 En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención en una célula antes de la radiación u otra inducción del daño en el ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención en una célula concomitantemente con la radiación y otra inducción de daño en el ADN en la célula. En todavía otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención en una célula inmediatamente después de  
10 iniciarse la radiación u otra inducción de daño en la célula.

En otro aspecto, la célula se encuentra in vitro. En otra realización, la célula se encuentra in vivo.

15 Tal como se ha mencionado *supra*, los compuestos de la presente invención inesperadamente se ha encontrado que inhiben eficazmente el punto de comprobación de ensamblaje del huso y, por lo tanto, pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontroladas, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que se ven acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontroladas, respuestas  
20 inmunológicas celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontroladas, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas resultan afectadas por la inhibición del punto de comprobación del ensamblaje del huso, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p.ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de  
25 células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y prostáticos, tumores de la piel, sarcomas y/o metástasis de los mismos.

30 Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, tal como se indica y define en la presente memoria, para la utilización en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, tal como se menciona *supra*.

35 Se da a conocer la utilización de un compuesto de fórmula general (I), indicado *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

40 Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es la utilización de un compuesto de fórmula general (I) indicada *supra* para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

45 Las enfermedades indicadas en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que se ven acompañadas de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares incontroladas, respuestas inmunológicas celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, p.ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, vesicales y prostáticos, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los  
50 mismos.

55 El término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunológicas celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", tal como se utilizan en la presente memoria, debe entenderse como referido a una respuesta que es inferior o superior a la normal y que está asociada a, es responsable de, o resulta en, la patología de dichas enfermedades.

60 Preferentemente, la utilización es en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en la que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

#### Método de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

65 La presente invención se refiere a compuestos de la presente invención y a composiciones de los mismos, para la utilización en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o producir la apoptosis. Dicho método comprende administrar en un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un

compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo, hidrato o sulfato farmacéuticamente aceptable del mismo, etc., que resulta eficaz para tratar el trastorno. Entre los trastornos hiperproliferativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, p.ej., soriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Entre dichos trastornos se incluyen además linfomas, sarcomas y leucemias.

Entre los ejemplos de cáncer de mama se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Entre los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Entre los ejemplos de cánceres cerebrales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, glioma del tallo cerebral e hipofáltmico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicos y pineales.

Entre los tumores de los órganos reproductores masculinos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cáncer de próstata y testicular. Entre los tumores de los órganos reproductores femeninos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como el sarcoma del útero.

Entre los tumores del tracto digestivo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

Entre los tumores del tracto urinario se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los cánceres de vejiga, peneano, renal, de la pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Entre los cánceres de ojo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el melanoma intraocular y el retinoblastoma. Entre los ejemplos de cánceres de hígado se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Entre los cánceres de la piel se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el carcinoma de células escamosas, el sarcoma de Kaposi, el melanoma maligno, el cáncer de piel de células de Merkel y el cáncer de piel no melanoma.

Entre los cánceres de cabeza y cuello se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el cáncer laríngeo, el cáncer hipofaríngeo, el cáncer nasofaríngeo, el cáncer orofaríngeo, el cáncer de labio y cavidad oral y de células escamosas. Entre los linfomas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el linfoma relacionado con el SIDA, el linfoma no de Hodgkin, el linfoma de células T cutáneo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y el linfoma del sistema nervioso central.

Entre los sarcomas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el sarcoma de los tejidos blandos, el osteosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el linfosarcoma y el rabdomiosarcoma.

Entre las leucemias se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielógena crónica y la leucemia de células pilosas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en el ser humano, aunque también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se indica en todo el presente documento se utiliza convencionalmente, p.ej., la gestión o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar, etc., la condición de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

#### Métodos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente exposición se refiere además a métodos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados a la angiogénesis excesiva y/o anormal.

La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede resultar perjudicial para un organismo. Varias condiciones patológicas están asociadas al crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Entre ellas se incluyen, p.ej., la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de la vena retiniana y la retinopatía del prematuro [Aiello et al., New Engl. J. Med. 331:1480, 1994; Peer et al., Lab. Invest. 72:638, 1995], degeneración macular asociada a la edad (DMAE; ver López et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 37:855, 1996], glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retrólicas, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), restenosis, restenosis intra-stent, restenosis de injerto vascular,

etc. Además, el riego sanguíneo incrementado asociado al tejido canceroso o neoplásico, estimula el crecimiento, conduciendo al rápido agrandamiento tumoral y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para células renegadas, estimulando la metástasis y la consecuente diseminación del cáncer. De esta manera, pueden utilizarse compuestos de la presente invención para tratar y/o evitar cualquiera de los trastornos de angiogénesis anteriormente indicada, p.ej., mediante inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; mediante la inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación de las células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como causantes de muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

#### 10 Dosis y administración

Basándose en técnicas de laboratorio estándares que es conocido que evalúan compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándares y mediante ensayos farmacológicos estándares para la determinación del tratamiento de las condiciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas condiciones, la dosis eficaz de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que debe administrarse en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente según consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosis utilizadas, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la condición tratada.

La cantidad total del ingrediente activo que debe administrarse generalmente se encuentra comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Los programas de administración clínicamente útil se encuentran comprendidos entre la administración una a tres veces al día y la administración una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco", en el que el paciente no recibe dosis de un fármaco durante un determinado periodo de tiempo, puede resultar beneficioso para el equilibrio global entre efecto farmacológico y tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1.500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria media para la administración mediante inyección, incluyendo las inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y la utilización de técnicas de infusión preferentemente es de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosis rectales diarias media preferentemente es de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosis vaginales diarias media preferentemente es de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosis tópicas diarias medias es preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferentemente es la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosis diaria por inhalación media preferentemente es de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Evidentemente el régimen de dosis inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la condición según la determina el médico responsable del diagnóstico, la actividad del compuesto específico utilizado, la edad y estado general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo puede ser determinado por el experto en la materia utilizando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en particular en terapia y prevención, es decir la profilaxis, del crecimiento tumoral y las metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y estadios, con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los métodos de ensayo para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por el experto en la materia.

Los experimentos de ensayo ejemplares indicados en la presente memoria sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se encuentra limitada a los ejemplos proporcionados.

#### 60 Ensayos biológicos:

Los ejemplos se sometieron a ensayo en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. En el caso de que se sometiesen a ensayo más de una vez, los datos se informan como valores medios o valores de mediana, en los que:

- el valor medio, también denominado valor de media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces ensayados, y

- el valor de la mediana representa el número intermedio del grupo valores ordenados en orden ascendente o descendente. En el caso de que el número de valores en la tabla de datos sea impar, la mediana es el valor intermedio. En el caso de que el número de valores en la tabla de datos sea par, la mediana es la media aritmética de los dos valores intermedios.

5 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. En el caso de que se sintetizasen más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios o valores de mediana calculados utilizando tablas de datos obtenidas del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

#### 10 Ensayo bioquímico de IDH1 R13H mutante

mIDH1 cataliza la reducción dependiente de NADPH de la alfa-cetoglutarato ( $\alpha$ -KG) a (2R)-2-hidroxisuccinato (2-HG). Se midió el consumo de NADPH a partir de la lectura luminiscente.

15 Las reacciones bioquímicas se llevaron a cabo a 32°C en placas de 384 pocillos utilizando un volumen de reacción de 41  $\mu$ l y las condiciones de tampón de ensayo siguientes: Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, BSA al 0,05%, Brij al 0,01%, NADPH 1  $\mu$ M y  $\alpha$ -KG 250  $\mu$ M. Se utilizó el enzima IDH1 R132H en una concentración final de 1,5 nM. Los compuestos de ensayo se utilizaron en un intervalo de concentraciones de entre 0,002 y 10  $\mu$ M. La concentración final de DMSO era de 2,4%.

20 La reacción se incubó durante 30 minutos, después se añadieron 40  $\mu$ l de mezcla de detección (0,75  $\mu$ g/ml de luciferasa, 0,02 U/ml de oxidoreductasa, 4  $\mu$ g/ml de FMN, 2  $\mu$ l/ml de decanal/etanol, Tris 50 mM pH 7,5, glicerina al 0,05%, Tween-20 al 0,01%, BSA al 0,05%). Se midió la luminiscencia en un lector de luminiscencia (tiempo de medición: 10 segundos, periodo de integración de 1 segundo, sensibilidad de 30%). La reducción de la luminiscencia era proporcional a la actividad de mIDH1. Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> mediante interpolación de gráficos de luminiscencia relativa frente a concentración de inhibidor.

Tabla 22:

Valores de IC <sub>50</sub> de ejemplos seleccionados en ensayo bioquímico de mutantes IDH1 R132H	
Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [ $\mu$ M]
2-1	0,09
2-1-1	0,73
2-1-2	0,04
2-2	0,77
2-3	1,9
2-4	0,05
2-5	0,03
2-6	0,14
2-7	0,006
2-10	0,15
2-11	0,09
2-12	0,05
2-13	2,7
2-14	2,2
2-14-1	> 10
2-14-2	2,8
2-15	0,08
2-16	1,1
2-17	1,3
2-18	1,0
2-19	> 10
2-20	> 10
2-21	0,36
2-22	0,9
2-23	1,5
2-24	3,1
2-24-1	8,0
2-24-2	3,0
2-25	10
2-25-1	10

30

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
2-25-2	10
2-26	0,29
2-26-1	0,45
2-26-2	0,12
2-27	> 10
2-27-1	10
2-27-2	3,3
2-28	0,11
2-29	0,09
2-30	0,20
2-31	2,7
2-32	1,2
2-33	2,0
2-34	0,03
2-35	0,007
2-36	0,03
2-37	0,58
2-38	0,04
2-39	0,40
2-39-1	0,95
2-39-2	0,20
2-40	0,38
2-40-1	0,90
2-40-2	0,19
2-41	0,08
2-41-1	0,19
2-41-2	0,02
2-42	0,02
2-42-1	0,02
2-42-2	0,006
2-43	1,0
2-44	0,58
2-45	0,50
2-46	0,02
2-47	0,03
2-48	0,009
2-49	0,80
2-50	0,10
2-51	0,04
2-51-1	0,33
2-51-2	0,07
2-52	0,39
2-52-1	0,79
2-52-2	0,18
2-53	0,24
2-53-1	0,28
2-53-2	0,16
2-54	0,09
2-54-1	1,8
2-54-2	0,07
2-55	0,03
2-56	0,18
2-56-1	0,34
2-56-2	0,17
2-57	0,10
2-57-1	0,16
2-57-2	0,07
2-58	0,19

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
2-59	0,26
2-59-1	0,76
2-59-2	0,19
2-60	0,72
2-60-1	0,30
2-60-2	0,92
2-61	0,18
2-61-1	0,95
2-61-2	0,58
2-62	0,23
2-63	0,86
2-63-1	0,12
2-63-2	2,9
2-64	0,30
2-64-1	0,98
2-64-2	0,46
2-65	0,20
2-66	0,18
2-66-1	0,73
2-66-2	0,10
2-67	0,37
2-68	0,75
2-69	0,6
2-70	10
2-70-1	0,2
2-70-2	0,14
2-72	0,19
2-73	0,16
2-73-1	4,9
2-73-2	0,49
2-74	0,36
2-74-1	1,4
2-74-2	0,11
2-75	0,05
2-75-1	0,07
2-75-2	0,02
2-76	0,01
2-76-1	0,03
2-76-2	0,004
2-77	0,02
2-78	0,18
2-80	0,15
2-81	0,01
2-81-1	0,13
2-81-2	0,03
2-82	0,04
2-82-1	0,25
2-82-2	0,09
2-83	0,22
2-84	0,13
2-85	0,17
2-86	0,07
2-86-1	0,20
2-86-2	0,04
2-87	0,24
2-87-1	0,13
2-87-2	0,46
2-88	0,18

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
2-88-1	1,8
2-88-2	0,4
2-89	0,21
2-90	0,18
2-91	0,38
2-91-1	0,20
2-91-2	0,03
2-92-1	0,10
2-92-2	0,07
2-93-1	0,27
2-93-2	0,11
2-94-1	0,75
2-94-2	0,20
2-95-1	0,31
2-95-2	0,11
2-96-1	0,03
2-96-2	0,004
2-97	0,28
2-98	0,13
2-99-1	0,79
2-99-2	0,18
2-100	0,08
2-101-1	0,09
2-101-2	0,03
2-102	0,02
2-102-1	0,18
2-102-2	0,006
2-103	0,03
2-104	0,03
2-105	0,02
2-105-1	0,18
2-105-2	0,02
2-106	0,35
2-106-1	10
2-106-2	0,17
2-107	0,11
2-108-1	0,20
2-108-2	0,06
2-109-1	0,36
2-109-2	0,20
2-126	0,77
2-126-1	3,0
2-126-2	0,62
2-136	0,08
2-137	0,38
2-139	0,01
2-140	0,06
2-141	0,03
2-142	0,008
2-143	0,02
2-143-1	0,04
2-143-2	0,02
2-144	0,009
2-144-1	0,02
2-144-2	0,004
2-145	0,24
2-146	0,20
2-147	0,07



Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
2-148	0,07
2-149	0,02
2-149-1	0,46
2-149-2	0,09
2-150	0,12
2-150-1	0,95
2-150-2	0,08
2-151	0,02
2-151-1	0,22
2-151-2	0,02
2-152	0,08
2-152-1	0,73
2-152-2	0,07
2-153	0,009
2-153-1	0,04
2-153-2	0,004
2-154	0,07
2-154-1	0,28
2-154-2	0,02
2-155	0,009
2-155-1	0,02
2-155-2	0,003
2-156	0,01
2-156-1	0,16
2-156-2	0,009
2-157	0,07
2-157-1	0,03
2-157-2	0,01
3-32	0,04
3-36	0,03
3-40	0,10
3-42	0,03
3-43	0,03
3-44	0,36
3-45	0,86
3-46	> 10
3-47	1,20
3-48	2,80
3-49	4,20
3-50	2,60
3-51	0,93
3-52	9,40
3-53	> 10
3-54	2,10
3-55	0,60
3-56	6,10
3-57	> 10
3-58	2,00
3-59	0,81
3-60	1,00
3-61	1,10
3-62	0,34
3-63	3,40
3-64	2,10
3-65	1,60
3-66	0,50
3-67	> 10
3-68	0,37

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
3-69	10,0
3-70	0,39
3-71	> 10
3-72	> 10
3-73-1	1,40
3-73-2	0,62
3-74-1	2,20
3-74-2	1,10
3-75	9,70
3-76	1,50
3-77	0,40
3-78	3,40
3-79-1	> 10
3-79-2	> 10
3-80	0,31
3-81	> 10
3-82	1,50
3-83	> 10
3-84	0,45
3-85	0,38
3-86	0,66
3-87	0,33
3-88	0,70
3-89-1	> 10
3-90-1	8,00
3-91	0,68
3-92-1	0,15
3-92-2	0,07
3-93	0,03
3-94	0,07
3-95	0,10
3-96	0,07
3-97	0,31
3-98	0,04
3-99-1	0,45
3-99-2	0,14
3-100-1	2,00
3-100-2	0,19
3-101-1	0,35
3-101-2	0,14
3-102-1	0,81
3-102-2	0,13
3-103-1	0,47
3-103-2	0,09
3-104	0,11
3-105	0,12
3-106-2	0,70
3-107-2	0,04
3-108	0,04
3-109	0,18
3-110	0,01
3-111	0,50
3-112	0,17
3-113	6,00
3-114	0,28
3-115	0,08
3-116	0,03
3-117	0,06

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
3-118	0,04
3-119	0,06
3-120	0,05
3-121	0,11
3-122	0,13
3-123	0,53
3-124	0,01
3-125	0,17
3-126	0,30
3-127	0,03
3-128	0,02
3-129	0,12
3-130	0,07
3-131	1,20
3-132	0,40
3-133	0,60
3-134	0,23
3-135	> 10
3-136	3,20
3-137	0,02
3-138	0,03
3-139	0,20
3-140	0,02
3-141	0,06
3-142	0,43
3-143	0,14
3-144	0,12
3-145	0,12
3-146	0,04
3-147	0,10
3-148	> 10
3-149	6,50
3-150	3,20
3-151	2,00
3-152	1,00
3-153	6,50
3-154	0,50
3-155	0,29
3-156	0,50
3-157	> 10
3-158	3,20
3-159	0,30
3-160	0,04
3-161	5,70
3-162	0,31
3-163	0,85
3-164	9,00
3-165	0,14
3-166	0,48
3-167	0,50
3-168	1,20
3-169	1,90
3-170	> 10
3-171-1	> 10
3-171-2	3,20
3-172	0,02
3-173	0,07
3-174	0,43

Tabla 22 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante R132H [μM]
3-175	0,05
3-176	0,06
3-177	0,30
3-178	1,50
3-179	> 10
3-180	0,95
3-181	> 37
3-182	0,03
3-183	0,10
3-184	0,08
3-185	0,05
3-186	0,17

Ensayo celular de IDH1 mutante

5 Se midieron los niveles de (2R)-2-hidroxiglutarato (2HG) en el medio de una línea celular con sobreexpresión de proteína mutada de isocitrato deshidrogenasa (mIDH). mIDH cataliza la reducción dependiente de NADPH de la alfa-cetoglutarato a 2-HG. Se cultivaron células (LN229 R132H, Mohrenz et al., Apoptosis 18:1416-1425, 2013) en DMEM que contenía FCS al 10%. Se recolectaron con tripsina y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se  
10 incubaron durante la noche a 37°C y con 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, se añadieron compuestos de ensayo a cada pocillo celular. La concentración final de DMSO era de 0,1% y se incluyeron controles de DMSO. A continuación, se introdujeron las placas en un incubador durante 24 horas.

15 Se midió la 2-HG según Balss et al. (Acta Neuropathol 124:883-891, 2012). Brevemente, se añadió HClO<sub>4</sub> a cada pocillo y se centrifugaron las placas. Se extrajeron alícuotas y se incubaron con hidroxiglutarato deshidrogenasa (HGDH), diaforasa, NAD<sup>+</sup> y resazurina. La conversión de la resazurina en resorufina se detectó mediante espectroscopía de fluorescencia a Ex 540 nm, Em 600 nm. El incremento de la fluorescencia es proporcional a la producción de 2-HG. Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> mediante interpolación de gráficos de fluorescencia relativa frente a concentración de inhibidor.

20 Tabla 23:

Valores de IC <sub>50</sub> de ejemplos seleccionados en ensayo celular de IDH1 mutante	
Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante [μM]
2-1	3,1
2-1-2	1,8
2-2	4,0
2-4	0,60
2-5	0,38
2-7	0,01
2-11	0,15
2-12	0,20
2-15	0,42
2-29	0,20
2-34	0,80
2-35	0,04
2-36	0,20
2-38	0,18
2-39-1	4,0
2-39-2	2,3
2-41-2	0,28
2-42-2	0,01
2-46	0,19
2-47	0,13
2-48	0,18
2-51	0,15
2-51-1	0,78
2-51-2	0,24
2-52-1	0,71

Tabla 23 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante [μM]
2-52-2	0,35
2-54-2	0,75
2-55	1,3
2-56	3,8
2-56-1	0,23
2-56-2	0,27
2-57-2	2,0
2-61-2	> 10
2-62	> 10
2-64	6,5
2-66	3,3
2-68	2,7
2-72	3,0
2-75	0,18
2-75-1	0,19
2-75-2	0,20
2-76	0,08
2-76-2	0,12
2-77	0,15
2-81	0,20
2-81-2	0,15
2-82-2	0,28
2-88-2	0,90
2-91	1,0
2-91-2	0,12
2-92-2	> 10
2-93-2	> 10
2-94-2	9,0
2-95-2	1,0
2-96-1	3,2
2-96-2	0,35
2-102	0,45
2-102-2	0,23
2-103	1,0
2-104	3,5
2-105	1,5
2-105-2	1,5
2-107	0,28
2-108-2	0,65
2-136	0,29
2-137	> 10
2-139	0,08
2-140	0,60
2-141	0,17
2-142	0,06
2-143	0,09
2-143-1	0,48
2-143-2	0,08
2-144	0,03
2-144-1	0,07
2-144-2	0,01
2-145	1,1
2-147	0,42
2-149	0,29
2-149-2	0,28
2-150	0,65
2-150-2	0,90
2-151	0,45

Tabla 23 (continuación)

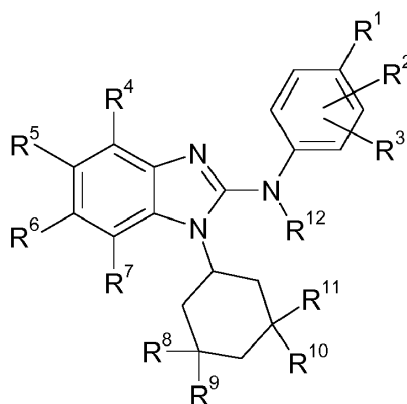
Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante [μM]
2-151-1	4,0
2-151-2	0,62
2-152	0,80
2-152-2	1,8
2-153	0,03
2-153-1	0,18
2-153-2	0,02
2-154	0,25
2-154-1	1,8
2-154-2	0,28
2-155	0,03
2-155-1	0,35
2-155-2	0,04
2-156	0,11
2-156-1	1,20
2-156-2	0,09
2-157	0,19
2-157-1	0,18
2-157-2	0,02
3-44	2,30
3-49	> 10
3-51	3,10
3-70	3,00
3-73-2	> 10
3-76	> 10
3-92-2	0,60
3-93	0,10
3-94	0,70
3-99-2	2,50
3-100-2	3,30
3-101-2	1,20
3-102-2	1,80
3-103-2	0,17
3-104	0,47
3-105	0,35
3-107-2	0,28
3-108	1,70
3-109	2,00
3-110	0,38
3-112	2,00
3-114	1,20
3-115	1,50
3-116	0,12
3-117	0,18
3-118	0,95
3-119	0,75
3-120	1,10
3-121	1,80
3-122	2,70
3-124	0,18
3-125	7,00
3-126	7,50
3-127	0,32
3-128	0,29
3-129	5,00
3-130	0,37
3-134	0,82
3-137	0,22

Tabla 23 (continuación)

Ejemplo	IC <sub>50</sub> de IDH1 mutante [μM]
3-138	0,35
3-139	1,50
3-140	0,38
3-141	0,62
3-143	2,35
3-144	2,80
3-145	5,50
3-146	5,50
3-147	5,00
3-148	> 10
3-160	0,27

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, aril-O-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heteroaril-O- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>,

15

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>,

20

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, arilo-O-, heteroarilo-O-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>; en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;

30

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, arilo-S-, arilo-S(=O)-, arilo-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroarilo-S-, heteroarilo-S(=O)-, heteroarilo-S(=O)<sub>2</sub>-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, arilo-O-, heteroarilo-O-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;

40

45

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:



alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>,

5 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan, independientemente unos de otros, de: hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 R<sup>12</sup> representa un átomo de hidrógeno,  
 10 R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)- y (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>N-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)N(H)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, arilo, heteroarilo, aril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- y heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-,  
 15 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)NH<sub>2</sub>;

20 o

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos,  
 estando sustituido opcionalmente dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos con un sustituyente seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, hidroxilo, halógeno y ciano,  
 25 o dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos se sustituye opcionalmente con dos átomos de halógeno,  
 R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos,  
 30 en el que los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que independientemente uno de otro, se seleccionan de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, -C(=O)OR<sup>13</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>;  
 R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

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

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:  
 40 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, nitro, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S-, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>.
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que:  
 45 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que:  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(=O)OR<sup>13</sup>.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de: -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y -C(=O)N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>;  
 preferentemente R<sup>5</sup> representa -C(=O)OH o -C(=O)OCH<sub>3</sub>.
- 55 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(=O)R<sup>17</sup> y -N(R<sup>14</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de: (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>13</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup>.
- 60 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo ciano.
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 65 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:  
R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- 5 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:  
R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.
- 10 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:  
R<sup>8</sup> representa un grupo metilo, R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.
- 15 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:  
R<sup>8</sup> representa un grupo metilo, R<sup>9</sup> representa un grupo metilo, R<sup>10</sup> representa un grupo metilo y R<sup>11</sup> representa un grupo metilo.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que:  
R<sup>13</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan, independientemente uno de otro, de: hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-, R<sup>13</sup>OC(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, fenilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y piridinil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, en los que los grupos fenilo y piridinilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan, cada uno independientemente, de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno y -C(=O)OR<sup>13</sup>,  
R<sup>16</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, HO-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 elementos, en los que el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno, y  
R<sup>17</sup> representa un grupo seleccionado de: -N(R<sup>14</sup>)R<sup>15</sup> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
15. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:  
(±) *N*-(2,4-dietilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
N-(2,4-dietilfenil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
N-(2,4-dietilfenil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
(±) *N*-(4-fenoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
N-(4-fenoxifenil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
N-(4-fenoxifenil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonamida,  
6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
5-(metilsulfonil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
Ácido 6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
Ácido (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfónico,  
Ácido 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfónico,  
Ácido 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfónico,  
2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
Ácido 2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo,  
(±) (2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo,  
(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo,  
(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de *terc*-butilo,  
Ácido 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina, sal con ácido clorhídrico,  
*N*-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida,  
2-metoxi-*N*-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida,  
[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo,  
1-fenil-3-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]urea,

- 1-ciclohexil-3-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]urea,  
 N-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]metanosulfonamida,  
 5 N-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida,  
 N-[1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida,  
 10 (±) 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 15 ácido (±) 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 ácido 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 ácido 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 ácido (±) 2-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 20 ácido 2-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 ácido 2-[[4-(metilsulfonil)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 ácido 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 25 4-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 Ácido 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 30 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 35 Ácido 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 40 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 2-[[4-isopropoxifenil]amino]-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 45 2-[[4-isopropoxifenil]amino]-6-metil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-isopropoxifenil]amino]-6-metil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 2-[[4-isopropilfenil]amino]-6-metil-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 50 2-[[4-isopropilfenil]amino]-6-metil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-isopropilfenil]amino]-6-metil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 55 Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 60 4-fluoro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]-amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 65 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,

- Ácido 4-fluoro-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-ilo)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 5 Ácido 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 Ácido 4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 10 (±) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 15 (±) *N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) *N*-(4-etoxifenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-etoxifenil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 20 *N*-(4-etoxifenil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) *N*-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(2,4-dietilfenil)-4-fluoro-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 25 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
 (±) 4-fluoro-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 30 (±) *N*-(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-etilfenil)-4-fluoro-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 4-fluoro-*N*-[4-(isopropoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(isopropoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(isopropoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 35 (±) 4-fluoro-*N*-[4-(etoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(etoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-*N*-[4-(etoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 fluoro-*N*-[4-(etoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (enantiómero A),  
 4-fluoro-*N*-[4-(etoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina (enantiómero B),  
 40 (±) *N*-(4-etoxifenil)-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-etoxifenil)-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-etoxifenil)-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 45 (±) 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*S*)-3,3-dimetilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*R*)-3,3-dimetilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 50 (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 55 (±) 2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 2-[[4-isopropilfenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-isopropilfenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-isopropilfenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 60 (±) 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 65



- 5 *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 2-[[4-etilfenil]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 10 *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N,N*-dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 15 *N,N*-dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N,N*-dimetil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N*-metil-2-[[4-(etilfenil]amino)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 20 *N*-metil-2-[[4-(etilfenil]amino)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-metil-2-[[4-(etilfenil]amino)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N*-(2-hidroxietil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 25 *N*-(2-hidroxietil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-(2-hidroxietil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N*-etil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 30 *N*-etil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-etil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) {2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)-(piperidin-1-il)metanona,  
 35 {2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)-(piperidin-1-il)metanona,  
 {2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)-(piperidin-1-il)metanona,  
 (±) 2-[[4-etilfenil]amino]-*N,N*-dimetil-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-*N,N*-dimetil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-*N,N*-dimetil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 40 *N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]glicina,  
*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]glicina,  
 45 *N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*D*-alanina,  
*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*D*-alanina,  
*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*D*-alanina,  
 50 (±) *N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-β-alanina,  
*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-β-alanina,  
*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-β-alanina,  
 55 *N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alaninato de metilo,  
*N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alaninato de metilo,  
*N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alaninato de metilo,  
 60 *N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alanina,  
*N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alanina,  
 65 *N*-metil-*N*-[(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*L*-alanina,



- 5 *N*-(metilsulfonil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-(metilsulfonil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-(metilsulfonil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-metil-*N*-[[2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]glicinato de metilo,  
 10 *N*-metil-*N*-[[2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]glicinato de metilo,  
*N*-metil-*N*-[[2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]glicinato de metilo,  
*N*-[[6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-*N*-metil-*L*-alaninato de metilo,  
 15 *N*-[[6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-*N*-metil-*L*-alaninato de metilo,  
*N*-[[6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil]-*N*-metil-*L*-alaninato de metilo,  
 20 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
 (±) 5-bromo-*N*-{4-[[trifluorometil]sulfanil]fenil}-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-{4-[[trifluorometil]sulfanil]fenil}-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-{4-[[trifluorometil]sulfanil]fenil}-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 25 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 30 Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 35 Ácido (±) 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 40 Ácido 6-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 45 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico  
 (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 50 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 55 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 60 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 65 (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,



- 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
5 ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
10 ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-ilo)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-ilo)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
15 ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-ilo)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
20 ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido 6-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
25 ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
ácido 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
30 (±) 6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida  
6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
6-metoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
35 (±) 6-etoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-etoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-etoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) 6-etoxi-*N*-[4-isopropilfenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-etoxi-*N*-[4-isopropilfenil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
40 6-etoxi-*N*-[4-isopropilfenil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-[4-isopropoxifenil]-6-metoxi-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-isopropoxifenil]-6-metoxi-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-isopropoxifenil]-6-metoxi-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-[4-isopropilfenil]-6-metoxi-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
45 *N*-[4-isopropilfenil]-6-metoxi-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-isopropilfenil]-6-metoxi-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-isopropilfenil]-6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-[4-metilfenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-metilfenil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
50 *N*-[4-metilfenil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) 4-({1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoato de metilo,  
4-({1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoato de metilo,  
4-({1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoato de metilo,  
55 Ácido (±) 4-({1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoico,  
Ácido 4-({1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoico,  
Ácido 4-({1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}amino)benzoico,  
(±) *N*-[4-nitrofenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-nitrofenil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-nitrofenil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
60 (±) *N*-{1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}benceno-1,4-diamina,  
*N*-{1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}benceno-1,4-diamina,  
*N*-{1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-il}benceno-1,4-diamina,  
(±) *N*-[4-nitrofenil]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-[4-nitrofenil]-1-[(1R,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
65 *N*-[4-nitrofenil]-1-[(1S,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-[4-metoxifenil]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,

N-(4-metoxifenil)-1-[(1R,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina,  
 N-(4-metoxifenil)-1-[(1S,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 2,2,2-trifluoro-N-[4-({1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 2,2,2-trifluoro-N-[4-({1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 2,2,2-trifluoro-N-[4-({1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 (±) N-[4-({1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 N-[4-({1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 N-[4-({1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]acetamida,  
 1,1-dióxido de (±) N-[4-({1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]tetrahidro-2H-  
 tiopirán-4-carboxamida,  
 1,1-dióxido de N-[4-({1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]tetrahidro-2H-  
 tiopirán-4-carboxamida,  
 1,1-dióxido de N-[4-({1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-il}amino)fenil]tetrahidro-2H-  
 tiopirán-4-carboxamida,  
 (±) N-(4-fluorofenil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 N-(4-fluorofenil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 (±) N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(4-fluorofenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida  
 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(4-fluorofenil)-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(2-hidroxietil)-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 1-hidroxi-N-[4-({1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-  
 il}amino)fenil]ciclopropanocarboxamida,  
 1-hidroxi-N-[4-({1-[(1R,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-  
 il}amino)fenil]ciclopropanocarboxamida,  
 1-hidroxi-N-[4-({1-[(1S,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-  
 il}amino)fenil]ciclopropanocarboxamida,  
 (±) 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(2-hidroxietil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(4-fluorobencil)-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 2-[[4-etilfenil]amino]-N-(2-hidroxietil)-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) N-ciclopentil-2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-ciclopentil-2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-ciclopentil-2-[[4-etilfenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-4-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 4-fluoro-N-(4-metoxifenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-N-(4-metoxifenil)-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina,  
 4-fluoro-N-(4-metoxifenil)-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-2-amina,  
 (±) N-ciclopropyl-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 N-ciclopropyl-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 N-ciclopropyl-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 (±) 2-[[4-etoxifenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-etoxifenil]amino]-1-[(1R,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[[4-etoxifenil]amino]-1-[(1S,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 Ácido (±) 2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido (±) 2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico,

- Ácido (±) 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 5 Ácido (±)2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 2-[(4-etoxifenil)amino]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 (±) 2-fluoro-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 il)bencenosulfonamida,  
 2-fluoro-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 10 il)bencenosulfonamida,  
 2-fluoro-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 il)bencenosulfonamida,  
 (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
 15 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,  
 (±) 5-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 20 (±) *N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 metilo,  
*N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 metilo,  
*N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 25 metilo,  
 (±) *N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 metilo,  
*N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 metilo,  
 30 *N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicinato de  
 metilo,  
 (±) *N*-{(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-  
 beta-alaninato de metilo,  
*N*-{(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-  
 beta-alaninato de metilo,  
 35 *N*-{(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-  
 beta-alaninato de metilo,  
*N*-{(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*D*-  
 alaninato de metilo,  
 40 *N*-{(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*D*-  
 alaninato de metilo,  
 (±) *N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
*N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
*N*-{(2-[[4-fluorofenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
 45 (±) 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5-bromo-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 50 (±) *N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
*N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
*N*-{(2-[[4-cianofenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil)glicina,  
 (±) 2-[(4-etilfenil)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[(4-etilfenil)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 55 2-[(4-etilfenil)amino]-*N*-(2-hidroxietil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 1-[(cis)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*R*,3*S*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*S*,3*R*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 1-[(cis)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina  
 60 1-[(1*R*,3*S*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*S*,3*R*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 1-[(trans)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*R*,3*R*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*S*,3*S*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 65 (±) 1-[(trans)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1*R*,3*R*)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,

- 1-[(1S,3S)-3-metilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1R)-3,3-dimetilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 1-[(1S)-3,3-dimetilciclohexil]-*N*-[4-(propán-2-iloxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 5 (±) *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*N*-metilglicinato de metilo,  
*N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*N*-metilglicinato de metilo,  
 10 *N*-[(6-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonil]-*N*-metilglicinato de metilo,  
 (±) 6-fluoro-*N*-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 6-fluoro-*N*-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 15 6-fluoro-*N*-(metilsulfonyl)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
 bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 sulfonamida,  
 20 *N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 sulfonamida,  
*N*-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 sulfonamida,  
 25 5-[bencilsulfinil]-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-*N*-[[3-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-  
 1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-*N*-[[3-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-  
 1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-*N*-[[3-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-  
 1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 30 (±) *N*-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 35 *N*-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-  
 trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxilato de metilo,  
 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxilato de metilo,  
 40 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxilato de metilo,  
 (±) *N*<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina,  
*N*<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina,  
*N*<sup>2</sup>-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina,  
 45 (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 50 6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 4-fluoro-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxamida,  
 55 Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,  
 Ácido 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,  
 60 Ácido 4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,  
 Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,  
 Ácido 4-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,  
 65 Ácido 4-metil-2-[[4-(propán-2-iloxi)fenil]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-  
 carboxílico,

- Ácido (±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 5 Ácido 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 (±) *N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 10 *N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 (±) *N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)ciclopropanocarboxamida,  
*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)ciclopropanocarboxamida,  
 15 *N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)ciclopropanocarboxamida,  
 (±) 2-metoxi-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 2-metoxi-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 20 2-metoxi-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 (±) (2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo,  
 (2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo,  
 25 (2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo,  
 (±) 2-hidroxí-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 30 2-hidroxí-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 2-hidroxí-*N*-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-il)acetamida,  
 35 4-metoxi-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 (±) 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 4-metil-2-[[4-(propán-2-il)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 40 (±) *N,N*-dietil-4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N,N*-dietil-4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
*N,N*-dietil-4-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,  
 45 (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonamida,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonamida,  
 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-sulfonamida,  
 6-etoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 6-etoxi-*N*-[4-(propán-2-il)fenil]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 50 6-etoxi-*N*-[4-(propán-2-il)fenil]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 4-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 4-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 55 4-fluoro-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 (±) 6-etoxi-*N*-(4-isopropoxifenil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 6-etoxi-*N*-(4-isopropoxifenil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 6-etoxi-*N*-(4-isopropoxifenil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 60 (±) 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 65

- Ácido (±) 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- 5 Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 6-metil-*N*-(metilsulfonil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 10 *N*-(ciclopropilsulfonil)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida,
- 6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- N*-(4-isopropoxifenil)-6-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 15 (±) 6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- (±) 6-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 20 6-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 6-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 6-isopropoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 6-isopropoxi-*N*-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 25 Ácido (±) 4-fluoro-2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- Ácido 4-fluoro-2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- 30 Ácido 4-fluoro-2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,
- (±) 6-(metoximetil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 6-(metoximetil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 35 6-(metoximetil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- (±) 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-(metoximetil)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-(metoximetil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 40 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-(metoximetil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-(metoximetil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 45 6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- (±) 5-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 5-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 5-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- 50 *N*-(4-isopropilfenil)-5-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
- (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 1-[(1*R*)-3,3-dimetilciclohexil]-2-[[4-isopropoxifenil]amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 1-[(1*S*)-3,3-dimetilciclohexil]-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,
- 55 (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- (±) 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 60 2-[(4-isopropoxifenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- (±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 65 (±) 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,
- 2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo,

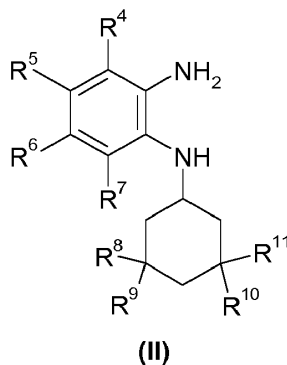
- 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 Ácido 2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-(metoximetil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 5 Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[(1*R*)-3,3-dimetilciclohexil]-6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[(1*S*)-3,3-dimetilciclohexil]-6-metil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 10 Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[(1*R*)-3,3-dimetilciclohexil]-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 1-[(1*S*)-3,3-dimetilciclohexil]-2-[(4-isopropoxifenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido (±) 1-(3,3-dimetilciclohexil)-2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 15 Ácido 1-[(1*S*)-3,3-dimetilciclohexil]-2-[(4-isopropilfenil)amino]-6-metil-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido (±) 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 20 Ácido 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido (±) 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 Ácido 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 25 Ácido 6-isopropoxi-2-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
 (±) 4,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 30 (±) *N*-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) *N*-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 35 *N*-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-4,6-dimetil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 4,6-dimetil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-4,6-dimetil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 40 (±) 6-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 6-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 6-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 45 (±) *N*-(4-isopropoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) *N*-(4-isopropilfenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 50 *N*-(4-isopropilfenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-6-(trifluorometoxi)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 2-[(4-*terc*-butilofenil)amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[(4-*terc*-butilofenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[(4-*terc*-butilofenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 55 (±) 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo,  
 60 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 (±) 5-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
 65

- 5-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
5-(trifluorometoxi)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
5 (±) *N*-(4-isopropoxifenil)-5-(trifluorometoxi)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-5-(trifluorometoxi)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-5-(trifluorometoxi)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
bencimidazol-5-carboxamida,  
10 *N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
bencimidazol-5-carboxamida,  
*N*-metil-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-  
bencimidazol-5-carboxamida,  
15 2-[(4-terc-butilofenil)amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
(±) 5-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-  
amina,  
5-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-  
20 amina,  
5-bromo-6-metoxi-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-  
amina,  
6-(ciclobutiloxi)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(ciclobutiloxi)-*N*-(4-isopropoxifenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(ciclobutiloxi)-*N*-(4-isopropilfenil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
25 (±) 6-(ciclobutiloxi)-*N*-(4-isopropilfenil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(ciclobutiloxi)-*N*-(4-isopropilfenil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(ciclobutiloxi)-*N*-(4-isopropilfenil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
30 (±) 2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
2-[(4-isopropilfenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
35 2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-6-carbonitrilo,  
Ácido 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
Ácido 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
Ácido 2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico,  
4-fluoro-*N*-(4-isopropilfenil)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
40 4-fluoro-*N*-(4-isopropoxifenil)-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-fluoro-6-metil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) 4-fluoro-*N*-(4-isopropilfenil)-6-metil-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-fluoro-*N*-(4-isopropilfenil)-6-metil-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-fluoro-*N*-(4-isopropilfenil)-6-metil-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
45 (±) 4-fluoro-6-metil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-fluoro-6-metil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-fluoro-6-metil-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-6-(metilsulfonil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(metilsulfonil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
50 *N*-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonil)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) 6-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
6-(metilsulfonil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonil)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
55 *N*-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonil)-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-6-(metilsulfonil)-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
4-metoxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
60 (±) *N*-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropilfenil)-4-metoxi-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
(±) *N*-(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,  
*N*-(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-[(1*R*,5*R*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina y  
65 *N*-(4-isopropoxifenil)-4-metoxi-1-[(1*S*,5*S*)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1*H*-bencimidazol-2-amina,

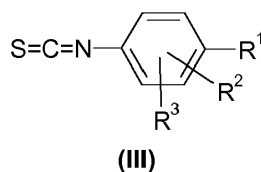


o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

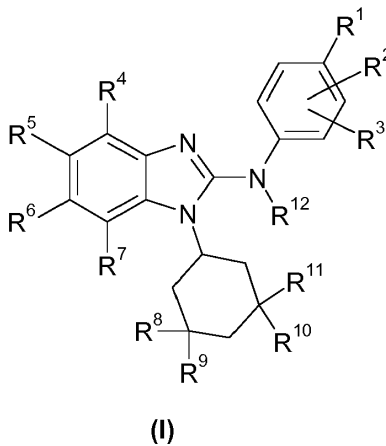
- 5 16. Método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermediario de fórmula general (II):



- 10 en el que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, reaccione con un compuesto de fórmula general (III):

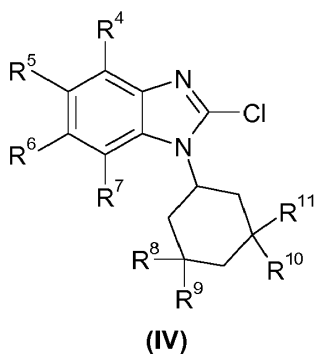


- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I):

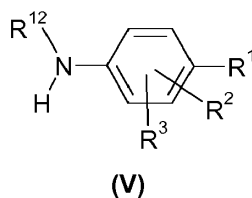


- 20 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

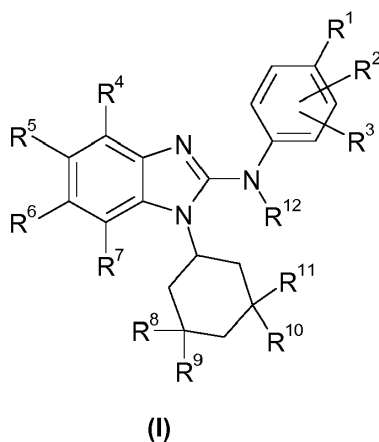
- 25 17. Método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermediario de fórmula general (IV):



5 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, reaccione con un compuesto de fórmula general (V):



10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I):



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. 20 Compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la utilización en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

19. 25 Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

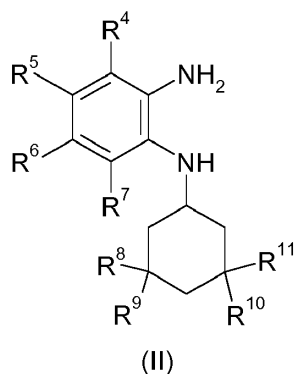
20. 30 Combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y
- uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes anticáncer quimioterapéuticos.

21. Utilización de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento destinado a la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

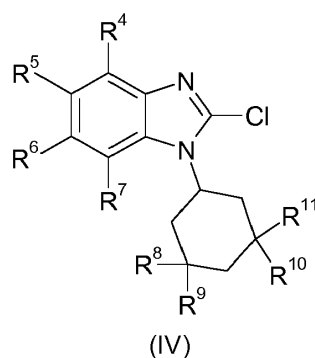
22. Compuesto para la utilización según la reivindicación 18, o utilización según la reivindicación 21, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, una respuesta inmunológica celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolada, respuesta inmunológica celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, p.ej., leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax, incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, vesicales y prostáticos, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

23. Utilización de un compuesto de fórmula general (II):



en la que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son tal como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

24. Utilización de un compuesto de fórmula general (IV):



en la que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son tal como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.