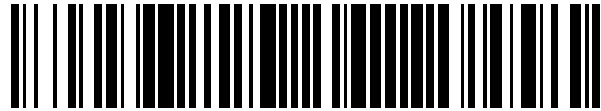


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 317**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2017 PCT/EP2017/025033**
87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17144183**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2017 E 17708164 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3419973**

54 Título: **Nuevos inhibidores de los canales de potasio**

30 Prioridad:

24.02.2016 EP 16020053

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2020

73 Titular/es:

**ACESION PHARMA APS (100.0%)
Ole Maaløes Vej 3
2200 Copenhagen N, DK**

72 Inventor/es:

**SØRENSEN, ULRIK SVANE y
METE, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 791 317 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

Nuevos inhibidores de los canales de potasio

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, el uso de dichos compuestos como medicamento y para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en mamíferos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos.

Antecedentes del estado de la técnica

10 El corazón es un músculo que bombea la sangre en la circulación al contraerse 1-3 veces por segundo. El latido del corazón es causado por la contracción simultánea de las células musculares cardíacas individuales (miocitos cardíacos). La sincronización de la contracción celular se rige por el impulso cardíaco eléctrico (el potencial de acción cardíaca), que se genera en las células marcapasos del nodo sinusal cardíaco normal. Las alteraciones pueden abarcar desde a través de un sistema de conducción específico.

15 Las alteraciones en la generación del impulso y la conducción del impulso pueden producirse como consecuencia de una enfermedad, un tratamiento farmacológico o desequilibrios electrolíticos. Tales perturbaciones en el impulso se denominan arritmia o disritmia y pueden provocar malestar, embolia, síncope o muerte súbita. En su forma más simple, una arritmia cubre todo lo diferente de un ritmo sinusal cardíaco normal. Las alteraciones pueden abarcar desde palpitaciones simples hasta fibrilación ventricular devastadora, incluida la bradicardia y la taquicardia.

20 A nivel molecular, un grupo de proteínas llamadas canales iónicos subyacen a los eventos eléctricos en el corazón, ya que pueden conducir corrientes eléctricas a través de la membrana celular. Por lo tanto, los diferentes tipos de canales iónicos son instrumentales en la generación y conducción del potencial de acción cardíaca, en la regulación de la frecuencia cardíaca por el sistema nervioso autónomo y en el proceso contráctil en las células cardíacas individuales. Por lo tanto, los diferentes tipos de canales iónicos son objetivos evidentes para los medicamentos cardíacos antiarrítmicos, y muchos medicamentos antiarrítmicos en el mercado ejercen su efecto al interactuar con los canales iónicos.

25 Los medicamentos antiarrítmicos se dividen generalmente en cuatro clases principales según la denominada clasificación de Singh Vaughan Williams: los compuestos de clase I inhiben todos el canal de sodio dependiente del voltaje cardíaco. Algunos compuestos de clase I tienen efectos adicionales que influyen en el potencial de acción cardíaca, siendo la base para una subdivisión adicional en tres subclases:

30 Los compuestos de clase IA son inhibidores de los canales de sodio tales como la quinidina, la procainamida o la disopiramida, que prolongan el potencial de acción;

Los compuestos de clase IB son inhibidores de los canales de sodio tales como la lidocaína, la mexiletina, la tocainida o la fenitoina, que acortan el potencial de acción; y

Los compuestos de clase IC son inhibidores de los canales de sodio, tales como la flecainida, la moricizina o la propafenona, que no cambian la duración del potencial de acción.

35 Los compuestos de clase I interactúan con el canal de sodio durante su estado abierto o inactivado y se disocian de los canales durante su estado cerrado (durante la diástole). La tasa de disociación determina si muestran una inhibición de canal dependiente de la frecuencia. Algunos de los compuestos de clase I también inhiben los subtipos de canales permeables al potasio o al calcio además de su efecto inhibidor de los canales de sodio.

40 Los compuestos de clase II son inhibidores de los adrenoceptores β e incluyen medicamentos como atenolol, metoprolol, timolol o propranolol. Los inhibidores de los adrenoceptores β pueden ser selectivos para los receptores β_1 cardíacos o tener afinidad por los receptores β_1 y β_2 . Algunos de los compuestos también tienen un efecto intrínseco de estimulación β .

Los compuestos de clase III son inhibidores de los canales de potasio tales como amiodarona, dronedarona, sotalol, ibutilida y dofetilida, que prolongan el potencial de acción.

45 Los compuestos de clase IV son inhibidores de los canales de calcio tipo L tales como el verapamilo. Los canales de potasio activado por calcio de conductancia pequeña (SK) pertenecen a la familia de los canales K^+ activados por Ca^{2+} . Se han clonado tres subtipos de canales de SK: SK1, SK2 y SK3 (correspondientes a KCNN1-3 utilizando la nomenclatura genómica). La actividad de estos canales está determinada por la concentración de calcio intracelular libre ($[Ca^{2+}]_i$) a través de calmodulina que se une constitutivamente a los canales. Los canales de SK están estrictamente regulados por $[Ca^{2+}]_i$ en el intervalo fisiológico que se cierra en $[Ca^{2+}]_i$ hasta alrededor de 0,1 μM pero completamente activado a $[Ca^{2+}]_i$ de 1 μM . Al ser selectivo para el potasio, los canales de SK abiertos o activos tienen una influencia hiperpolarizante en el potencial de membrana de la célula. Los canales de SK se expresan ampliamente en el sistema nervioso central (SNC) y en el tejido periférico, incluido el corazón.

50

La acción hiperpolarizante de los canales de SK activos juega un papel importante en el control del patrón de disparo y la excitabilidad de las células excitables. Se ha demostrado que los inhibidores de los canales de SK tales como la apamina y la N-metil bicuculina aumentan la excitabilidad, mientras que el abridor del canal de SK 1-EBIO puede reducir la actividad eléctrica. En las células no excitables, en las que la cantidad de entrada de Ca^{2+} a través de vías independientes del voltaje es altamente sensible al potencial de membrana, una activación de los canales de SK aumentará la fuerza impulsora, mientras que un inhibidor de los canales de SK tendrá un efecto de despolarización, y así disminuye la fuerza impulsora del calcio.

Un inhibidor del canal de SK es un agente farmacéutico que perjudica la conducción de los iones de potasio (K^+) a través de los canales de K^+ de conductancia pequeña activados por Ca^{2+} . El deterioro se puede obtener por cualquier reducción en la corriente resultante de, por ejemplo, una inhibición directa de la conducción de iones para prevenir la unión de Ca^{2+} , que es un requisito obligado para la activación del canal, o una reducción en la sensibilidad al calcio.

Se puede encontrar una revisión de los canales de SK y los moduladores de los canales de SK en Wulff H et al.: "Modulators of Small- and Intermediate-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels and their Therapeutic Indications", Current Medicinal Chemistry 2007, 14: 1437-1457; y en Liegeois J-F et al.: "Modulation of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry", Current Medicinal Chemistry 2003, 10: 625-647.

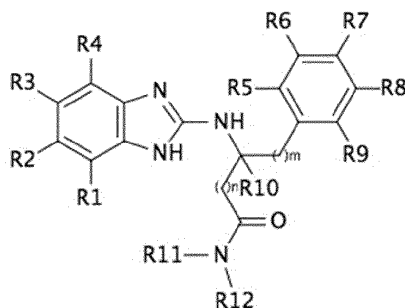
Con base en el importante papel de los canales de SK en la unión de $[Ca^{2+}]_i$ y el potencial de membrana, los canales de SK son objetivos interesantes para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, y el potencial de inhibidores de canales de SK para su uso en el tratamiento antiarrítmico se ha establecido recientemente, véase, por ejemplo, Nattel S; J. Physiol. 2009, 587: 1385-1386; Diness JG, Sørensen US, Nissen JD, Al-Shahib B, Jespersen T, Grunnet M, Hansen RS; Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2010, 3: 380-90; y Diness et al; Hypertension 2011, 57: 1129-1135.

El documento WO 2006/013210 describe ciertos derivados de 2-amino bencimidazol y su uso como moduladores de canales de potasio activados por calcio de pequeña conductancia. Los documentos WO 2013/104577 y WO 2006/136580 también se refieren a inhibidores de canales de SK.

Sumario de la invención

Los compuestos de la presente invención son inhibidores o moduladores negativos del canal de potasio activado por calcio de pequeña conductancia (SK) y tienen un valor de CI_{50} inferior a $1000 \mu M$ como se demuestra en el sistema de sujeción de parche automatizado descrito en el presente documento, y se consideran potentes candidatos a medicamentos. Algunos de estos compuestos también tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para una sustancia farmacológica e importantes para elaborar formulaciones farmacéuticas. Además, algunos de estos compuestos tienen propiedades farmacocinéticas que los hacen adecuados para usar como medicamentos farmacéuticos.

En un aspecto amplio, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R1-R4 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alquilén C_{1-6} -OH, alcoxi C_{1-6} , alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , alquilén C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y alquilén C_{1-6} - NR^aR^b , en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C_{1-6} , alquilén C_{1-6} -OH, alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , C(=O)-alquilo C_{1-6} , C(=O)-alcoxi C_{1-6} , C(=O)-alquil C_{1-6} -CN, C(=O)-alquil C_{1-6} -OH, C(=O)-alquilén C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , C(=O)-O-alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , C(=O)-O-alquil C_{1-6} -CN, C(=O)-O-alquil C_{1-6} -OH, C(=O)-O-alquilén C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , C(=O)-NH-alquilo C_{1-6} , C(=O)-NH-alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , C(=O)-NH-alquilén C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , C(=O)-NH-alquil C_{1-6} -CN, C(=O)-NH-alquil C_{1-6} -OH, C(=O)-N(alquilo C_{1-6})₂, SO_2 -alquilo C_{1-6} , SO_2 -alquilén C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , SO_2 -

alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH, y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

R5-R9 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-cicloalquilo C₃₋₇, S-cicloalquilo C₃₋₇;

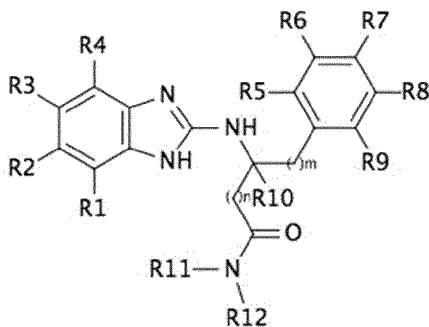
5 R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₄;

R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo, y en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un halógeno, tal como F; alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-CN; alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén-fenilo C₁₋₆, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-Rⁱ, en el que Rⁱ es un cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; y alquilén C₁₋₆-R^k, en el que R^k es un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; R12 es un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN y alquilén C₁₋₆-CF₃; o

R11 y R12 junto con el nitrógeno al que R11 y R12 están unidos forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^k R^l, en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

30 en la que

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

R1-R4 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH, y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

R5-R9 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-cicloalquilo C₃₋₇, S-cicloalquilo C₃₋₇;

R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₄;

5 R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆S-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆ CN; alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén C₁₋₆-fenilo, en el que el fenilo está
 10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; C₁₋₆ alquilén-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-Rⁱ, en el que Rⁱ es un cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; y alquilén C₁₋₆-R^k, en el que R^k es un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH;

15 R12 es un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O- alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S- alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN y alquilén C₁₋₆-CF₃; o

20 R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionado de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l, en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, m es 0.

En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1.

25 En una realización adicional, R1 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-OH. Típicamente, R1 se selecciona de H, CH₂OH, y CH₂CH₂OH.

30 En una realización adicional, R2 se selecciona de H y alquilo C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₆. Típicamente, R2 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R2 se selecciona de H y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.

35 En una realización adicional, R3 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₆. Típicamente, R3 se selecciona de H y alquilo C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R3 se selecciona de H y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.

40 En una realización adicional, R3 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₆. Típicamente, R3 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, R3 se selecciona de H y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.

En una realización adicional, R4 se selecciona de H y alquil C₁₋₆-OH. Típicamente, R4 se selecciona de H, CH₂OH y CH₂CH₂OH.

En una realización adicional, R5 se selecciona de H.

45 En una realización adicional, R6 se selecciona de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆. Típicamente, R6 se selecciona de H, Cl, CF₃, CH₃ y CH₂CH₃.

En una realización adicional, R7 se selecciona de H, halógeno y alquilo C₁₋₆. Típicamente, R7 se selecciona de H, F, Cl y CH₃.

50 En una realización adicional, R8 se selecciona de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆. Típicamente, R8 se selecciona de H, Cl, CF₃, CH₃ y CH₂CH₃.

En una realización adicional, R9 se selecciona de H.

En una realización adicional, R10 se selecciona de H.

En una realización adicional en la que R11 se selecciona de alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN, alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén C₁₋₆-fenilo; alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo. Típicamente, R11 se selecciona de alquilén C₁₋₄-OH, alquilén C₁₋₃-O-CH₃, alquilén C₁₋₃-S-CH₃, alquilén C₁₋₃-CN, alquilén C₁₋₃-C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-NH-C(=O)-C₁₋₃ alquilén-O-alquilo C₁₋₂, alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilén-C₁₋₃-fenilo; alquilén C₁₋₄-NR^cR^d, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y CH₃; alquilén C₁₋₃ C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y CH₃; un heterociclilo seleccionado de un heterociclo alifático monocíclico de 4-5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O; alquilén C₁₋₃-R^g, en el que R^g es un heteroarilo seleccionado de un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃; alquilén C₁₋₃-R^h, en el que R^h es un heterociclilo seleccionado de un heterociclo alifático monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N. Por ejemplo, R11 se selecciona de CH(CH₃)₂-OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CN, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, CH(CH₃)COOCH₃, CH₂CH₂-O-CO-NH-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-CO-CH₂-O-CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂-fenilo, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONH₂, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, CH₂-oxazolilo, CH₂-imidazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-oxetanilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂CH₂-piperazinilo.

En una realización adicional, R12 se selecciona de H y alquilo C₁₋₆. Típicamente, R12 se selecciona de H, CH₃ y CH₂CH₃.

En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo, oxaziridinilo, azetidínilo, diazetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, OH, alquilén C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆. Típicamente, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que R11 y R12 están unidos forma un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que R11 y R12 se unen seleccionados de aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, OH, alquilén C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En particular, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, alquilén C₁₋₃-OH y NR^kR^l, en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₃; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; morfolinilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, C(=O)-alquilo C₁₋₃, C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₄, alquilén C₁₋₄-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₃; y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo. Por ejemplo, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, CH₂-OH y N(CH₃)₂; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; morfolinilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃, oxo, C(=O)-CH₃, C(=O)-O-CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, CH₂CH₂-N(CH₃)₂; y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo.

En una realización adicional, un compuesto de la presente invención se selecciona de:

3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-etanosulfonamidoetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

(-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

(+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,

- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxolan-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(3S)-oxolan-3-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 4-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil}-1-metilpiperazin-2-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(fenilmetanosulfonamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxiopiperidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxirolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 10 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3S)-3-hidroxirolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 15 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(3-cloro-4-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 20 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 N-(2-aminoetil)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 25 (-)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (+)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[3-(dimetilamino)azetidina-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi)etil)-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 30 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(morfolina-4-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 1-(azetidina-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (+)1-(azetidina-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 35 1-(azetidina-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-{2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,

- 4-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (-)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (+)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 10 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 15 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 20 (2R)-2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 25 N-(cianometil)-3-{[4-(2-hidroxi-etil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-{[4-(2-hidroxi-etil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(carbamoilmetil)-N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 35 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,

- (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(carbamoilmetil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 carboxilato de 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]piperazina-1-metilo,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2-metoxiacetamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-etilcarbamato de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}etilo,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi)etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi)etilpropanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi)etilpropanamida,
 10 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi)etilpropanamida, y
 N-[[2-{2-[etil(2-hidroxi)etil]carbamoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino]-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato de etilo;
 o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 En una realización adicional, un compuesto de la presente invención se selecciona de:
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 20 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 25 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1 H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 35 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(pirimidin-5-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-(2-metoxi)etilpropanamida,

- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(ciclobutilsulfanil)fenil]-N-(2-metoxietil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 10 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(metilsulfanil)fenil]propanamida,
 3-[(4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 15 3-[(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida, y
 3-[(5-fluoro-4-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

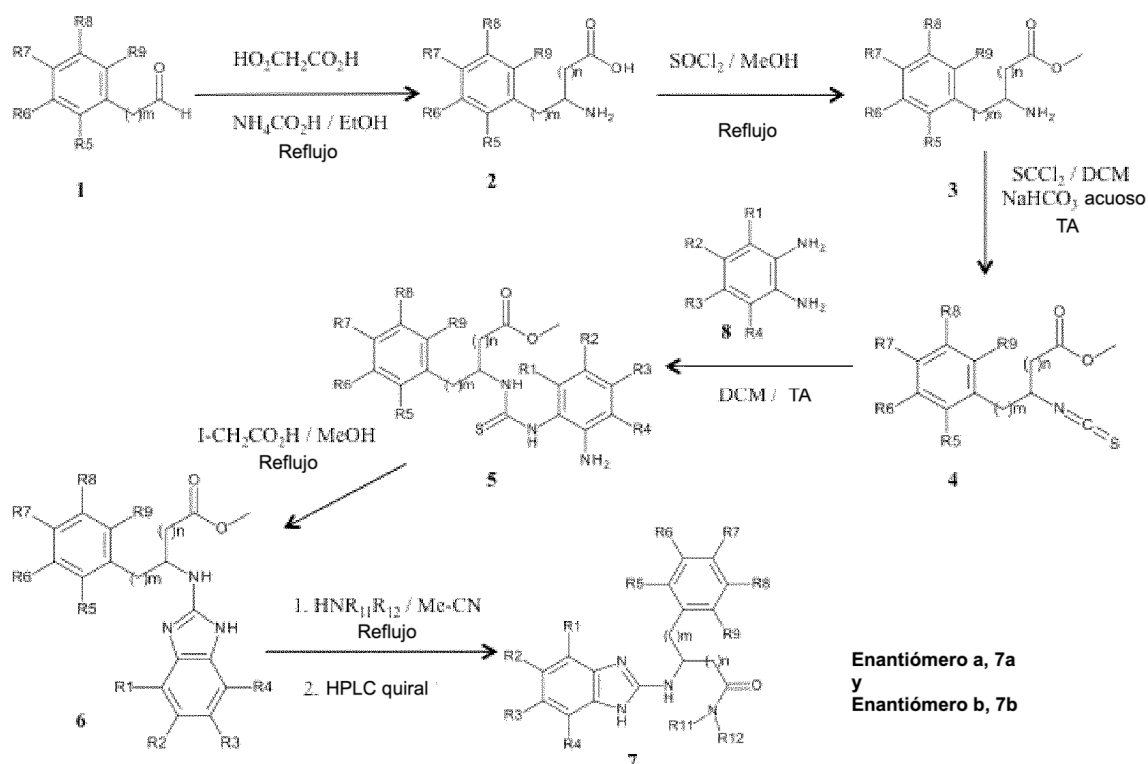
20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, para uso como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o excipiente.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero, tal como un humano. En una realización, para usar en un método para tratar la enfermedad, trastorno o afección cardíaca en la que la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un ritmo anormal del corazón o una variante y angina inducida por ejercicio. En otra realización, para usar en un método para tratar la enfermedad, trastorno o afección cardíaca seleccionada del grupo que consiste en arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquiarritmia, taquiarritmia auricular, taquiarritmia ventricular y bradiarritmias.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero, tal como un ser humano, en el que se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En una realización adicional, dicha enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero se selecciona del grupo que consiste en arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquiarritmia, taquiarritmia auricular, taquiarritmia ventricular, y bradiarritmias.

35 En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas:

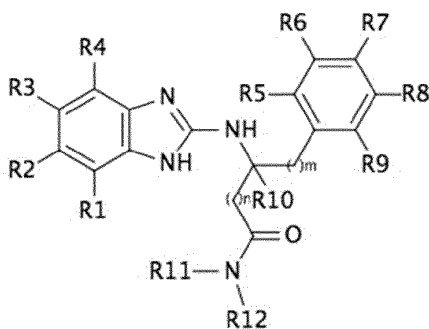


en las que

- 5 a) un aldehído de fórmula (1) se convierte en el β-aminoácido de fórmula (2), tal como la reacción de (2) con derivados de ácido malónico bajo la influencia de sales de amonio (por ejemplo, formiato de amonio) seguido de la descarboxilación posterior tras calentamiento;
- 10 b) el β-aminoácido (2) se convierte en el derivado del éster (3) por reacción con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) bajo la influencia de un ácido fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o activando primero al cloruro de ácido con reactivos, tales como cloruro de tionilo, y luego la reacción con un alcohol;
- 15 c) el β-amino éster (3) se convierte en el derivado de isotiocianato (4) por reacción con tiosfosgeno en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) bajo la influencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio);
- d) los isotiocyanatos (4) se hacen reaccionar con un derivado de benceno-1,2-diamina (8) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) para proporcionar los productos de tiourea (5);
- e) el derivado de tiourea (5) se convierte en derivado de 2-aminobenzimidazol (6) mediante una reacción de formación de anillo que se produce bajo la influencia del ácido yodoacético y el calentamiento en un disolvente adecuado (tal como metanol o acetonitrilo), o la ciclación de (5) para proporcionar (6) hecha bajo la influencia de sales de mercurio (por ejemplo, óxido mercúrico) con calentamiento en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo);
- f) el derivado de éster de 2-aminobenzimidazol (6) se hace reaccionar con una amina NHR₁₁R₁₂ en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) para calentar (hasta refluxo) o para irradiar con microondas (con calentamiento) para proporcionar los derivados de amida (7);
- 20 g) opcionalmente, si el derivado de 2-aminobenzimidazol (7) es una mezcla racémica, se separa en los dos enantiómeros (7a) y (7b), tal como por cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral, por ejemplo, una cromatografía de fase normal o de fase inversa, usando un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, etanol, acetato de etilo, metanol o etanol, o mezclas de los mismos, a veces con aditivos, tales como amoniaco, trietilamina, ácido trifluoroacético, ácido acético) como eluyente.

25 Descripción detallada de la invención

En un aspecto amplio, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

- 5 R1-R4 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que Ra y Rb son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH, y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

- 15 R5-R9 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-cicloalquilo C₃₋₇, S-cicloalquilo C₃₋₇;

R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₄;

- 20 R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-CN; alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén C₁₋₆-fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH, y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH, y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH, y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-Rⁱ, en el que Rⁱ es un cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH, y alquilén C₁₋₆-OH; y alquilén C₁₋₆-R^k, en el que R^k es un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH, y alquilén C₁₋₆-OH;

- 30 R12 es un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN, y alquilén C₁₋₆-CF₃; o

R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos

seleccionado de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo

- 35 seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l, en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1.

En otra realización, n es 0. En otra realización, n es 1.

- 40 En otra realización adicional, m es 0 y n es 0. En otra realización, m es 0 y n es 1.

- En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H.
- En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H y halógeno.
- En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- 5 En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇.
- En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.
- En otra realización, R1 es un grupo seleccionado de CH₃ y OCH₃. En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H y alquilén C₁₋₆-OH. Típicamente, R1 es un grupo seleccionado de H, CH₂OH y CH₂CH₂OH.
- 10 En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- 15 En otra realización, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- 20 En otra realización, R1 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- En una realización adicional, R2 se selecciona de H.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H y halógeno.
- 25 En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de F.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇.
- 30 En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- 35 En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- 40 En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- En una realización adicional, R2 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₆. Típicamente, R2 es un grupo seleccionado de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H y C(=O)-alcoxi C₁₋₆. Por ejemplo, R2 es un grupo seleccionado de H y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.
- 45 En una realización adicional, R3 se selecciona de H.

- En otra realización, R3 es un grupo seleccionado de H y halógeno.
- En otra realización, R3 es un grupo seleccionado de F.
- En otra realización, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- 5 En otra realización, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇.
- En una realización adicional, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.
- 10 En una realización adicional, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alquil C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- 15 En una realización adicional, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- En una realización adicional, R3 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- 20 En una realización adicional, R3 es un grupo seleccionado de H y alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂ y SO₂-alquilo C₁₋₆. Típicamente, R3 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H y C(=O)-alcoxi C₁₋₆. Por ejemplo, R3 es un grupo seleccionado de H y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.
- 25 En una realización adicional, R4 se selecciona de H.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H y halógeno.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇.
- 30 En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H y alquilén C₁₋₆-OH. Típicamente, R4 es un grupo seleccionado de H, CH₂OH y CH₂CH₂OH.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.
- 35 En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆.
- 40 En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- En una realización adicional, R4 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂.
- 45 Debe entenderse que otras realizaciones se refieren a cualquier combinación de R1-R4 como se describió anteriormente, por ejemplo, en una realización R1-R4 son todos H, o en otra realización tres de R1-R4 son H y uno se selecciona de un grupo como se definió anteriormente para cualquiera de R1-R4 excepto H. Por ejemplo, R2-R4 son todos H y R1 es alquilén-OH C₁₋₆. En una realización adicional, R1, R3 y R4 son todos H y R2 es un grupo seleccionado de alquil C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H y C(=O)-alcoxi C₁₋₆.
- 50

- En una realización adicional, R5 se selecciona de H.
- En una realización adicional, R5 es un grupo seleccionado de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ y alquilo C₁₋₆.
- 5 En una realización adicional, R5 es un grupo seleccionado de CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆ y S-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R5 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇ y S-cicloalquilo C₃₋₇.
- En una realización adicional, R6 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ y alquilo C₁₋₆.
- 10 En otra realización, R6 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R6 es un grupo seleccionado de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R6 es un grupo seleccionado de CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆ y S-alquilo C₁₋₆.
- 15 En una realización adicional, R6 es un grupo seleccionado de OCF₃, SCF₃, S-alquilo C₁₋₆, S-cicloalquilo C₃₋₇, tal como OCF₃, SCF₃, SCH₃, S-ciclobutilo.
- En una realización adicional, R6 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇ y S-cicloalquilo C₃₋₇.
- Típicamente, R6 se selecciona de H, Cl, CF₃, CH₃ y CH₂CH₃.
- En una realización adicional, R7 se selecciona de H.
- 20 En una realización adicional, R7 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R7 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R7 es un grupo seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R7 es un grupo seleccionado de halógeno y alquilo C₁₋₆.
- 25 En otra realización, R7 es un grupo seleccionado de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R7 es un grupo seleccionado de CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆ y S-alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R7 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇ y S-cicloalquilo C₃₋₇.
- 30 Típicamente, R7 es un grupo seleccionado de H, F, Cl y CH₃.
- En una realización adicional, R8 se selecciona de H.
- En otra realización, R8 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R8 es un grupo seleccionado de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- 35 En una realización adicional, R8 es un grupo seleccionado de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En otra realización, R8 es un grupo seleccionado de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
- En una realización adicional, R8 es un grupo seleccionado de CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆ y S-alquilo C₁₋₆.
- 40 En una realización adicional, R8 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇ y S-cicloalquilo C₃₋₇.
- Típicamente, R8 es un grupo seleccionado de H, Cl, CF₃, CH₃ y CH₂CH₃.
- En una realización adicional, R9 se selecciona de H.

En otra realización, R9 es un grupo seleccionado de halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂ y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R9 es un grupo seleccionado de CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆ y S-alquilo C₁₋₆.

- 5 En una realización adicional, R9 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇ y S-cicloalquilo C₃₋₇.

10 Debe entenderse que otras realizaciones se refieren a cualquier combinación de R5-R9 como se describió anteriormente, por ejemplo, cuatro de R5-R9 son H y uno se selecciona de un grupo como se definió anteriormente para cualquiera de R5-R9 excepto H. Por ejemplo, R5, R7-R9 son todos H y R6 es un grupo seleccionado de halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆. En una realización adicional R5, R8 y R9 son todos H y R6 y R7 son independientemente un grupo seleccionado de halógeno y alquilo C₁₋₆.

En una realización adicional, R10 se selecciona de H.

En otra realización, R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

En otra realización, R10 se selecciona de CH₃.

- 15 En una realización adicional, R10 es un grupo seleccionado de H, ciclopropilo y ciclobutilo.

En una realización adicional, R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆ sustituido con un átomo de flúor, tal como 1 a 3 átomos de flúor.

20 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-CN. En particular, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₄-OH, alquilén C₁₋₃-O-CH₃, alquilén C₁₋₃-S-CH₃, alquilén C₁₋₃-CN. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de CH(CH₃)₂-OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂SCH₃ y CH₂CN.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₃-O-CH₃, tal como CH₂CH₂OCH₃.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén-CN C₁₋₃, tal como CH₂CN.

25 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ está sustituido con un fenilo, y alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ está sustituido con un halógeno.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃ en el que el alquilo C₁₋₃ está sustituido con un fenilo, y alquilén C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃ en el que el alquilo C₁₋₃ está sustituido con una F.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)CH₂OCH₃, CH(Ph)CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCF₃ y CH₂CH₂OCH₂CF₃.

30 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₆. En particular, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₃-C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, y alquilén C₁₋₃-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₃. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, CH(CH₃)COOCH₃ y CH₂CH₂-O-CO-NH-CH₂CH₃.

35 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén-C₁₋₆-fenilo. En particular, R11 es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₃-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₂, alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilo C₁₋₃ y alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilén-C₁₋₃ fenilo. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de CH₂CH₂-NH-CO-CH₂-O-CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂CH₃ y CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂-fenilo.

40 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén-NR^cR^d C₁₋₆, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En particular, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₄-NR^cR^d, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y CH₃; alquilén C₁₋₃-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y CH₃. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CON(CH₃)₂ y CH₂CONH₂.

45 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de un heterociclilo; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo. En particular, R11 es un grupo seleccionado de un heterociclilo seleccionado de un heterociclo alifático monocíclico de 4-5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O; alquilén C₁₋₃-R^g, en el que R^g es un heteroarilo seleccionado de un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃; alquilén C₁₋₃-R^h, en el que R^h es un heterociclilo seleccionado de un heterociclo alifático monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos

50

heteroátomos seleccionados de O y N. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, CH₂-oxazolilo, CH₂-imidazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-oxetanilo, CH₂-tetrahidrofuranilo y CH₂CH₂-piperazinilo.

5 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₃-R^g, en el que R^g es un heteroarilo seleccionado de un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₃-R^g, en el que R^g es un heteroarilo seleccionado de un sistema de anillo aromático bicíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃.

10 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de CH₂-oxazolilo sustituido con un CH₃, CH₂CH₂-oxazolilo sustituido con dos CH₃, CH₂-tiazolilo, CH₂-tiazolilo sustituido con un CH₃, CH(CH₃)-piridinilo, CH(CH₃)-piridinilo sustituido con un CH₃, CH₂-piridinilo sustituido con un CH₃, CH₂-pirazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-1,2,4-triazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-1,3,4-oxadiazolilo sustituido con un CH₃, CH₂CH₂-pirimidinilo, CH₂-pirimidinilo y CH₂-benzoxazolilo.

15 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de un alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH.

20 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de un alquilén C₁₋₆-R^j, en el que R^j es un cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH.

En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de un alquilén C₁₋₆-R^k, en el que R^k es un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH.

25 En una realización adicional, R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN, alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén-C₁₋₆ fenilo; alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo. Típicamente, R11 es un grupo seleccionado de alquilenilo C₁₋₄-OH, alquilenilo C₁₋₃-O-CH₃,

30 alquilenilo C₁₋₃-S-CH₃, alquilén C₁₋₃-CN, alquilén C₁₋₃-C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-OC(=O)-NH-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₂, alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilo C₁₋₃, alquilén C₁₋₃-NH-SO₂-alquilén C₁₋₃-fenilo; alquilén C₁₋₄-NR^cR^d, en el que R^c y R^d, se seleccionan independientemente de H y CH₃; alquilén C₁₋₃ C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y CH₃; un heterociclilo seleccionado de un

35 heterociclo alifático monocíclico de 4-5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O; alquilén C₁₋₃-R^g, en el que R^g es un heteroarilo seleccionado de un sistema de anillo aromático monocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃; alquilén C₁₋₃-R^h, en el que R^h es un heterociclilo seleccionado de un heterociclo alifático monocíclico de 4-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O y N. Por ejemplo, R11 es un grupo seleccionado de CH(CH₃)₂-OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CN, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, CH(CH₃)COOCH₃, CH₂CH₂-O-CO-NH-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-CO-CH₂-O-CH₃, CH₂-CH₂-NH-SO₂-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂-fenilo, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONH₂, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, CH₂-oxazolilo, CH₂-imidazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-oxetanilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂CH₂-piperazinilo.

45 En una realización adicional, R12 es un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₄ y alquilén C₁₋₄-OH.

En una realización adicional, R12 es un grupo seleccionado entre alquilén C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilén C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, alquilén C₁₋₄-CN y alquilén C₁₋₄-CF₃.

50 En otra realización, R12 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆. En particular, R12 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₄. En una realización, R12 se selecciona de H. En otra realización, R12 se selecciona de alquilo C₁₋₄, tal como alquilo C₁₋₃. Típicamente, R12 es un grupo seleccionado de H, CH₃ y CH₂CH₃.

En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo

C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

5 En una realización adicional, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

10 En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N, en el que el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆.

15 En una realización adicional, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N, en el que el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆.

20 En una realización adicional, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y un heteroátomo seleccionado de O y N, en el que el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆.

25 En una realización adicional, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12, en el que el heterociclo monocíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y C(=O)-O-alquilo C₁₋₆. En particular, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados entre azetidino, pirrolidino y piperidino. Tal azetidino, pirrolidino o piperidino está opcionalmente sustituido con un OH.

30 En una realización adicional, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático bicíclico de 7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, en el que el heterociclo bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆. En una realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático bicíclico de 7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de O. En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático bicíclico de 7 miembros que contiene el nitrógeno al que R11 y R12 están unidos y un heteroátomo seleccionado de O.

40 En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridino, oxaziridino, azetidino, diazetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, morfolino, piperidino, piperazino y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, OH, alquilén C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆.

45 Típicamente, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3 a 7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridino, pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, OH, alquilén C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En particular, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, alquilén C₁₋₃-OH y NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₃; pirrolidino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; morfolino; piperidino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; piperazino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, C(=O)-alquilo C₁₋₃, C(=O)-O-alquilo C₁₋₃, SO₂-alquilo C₁₋₄, alquilén C₁₋₄-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₃; y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptano. Por ejemplo, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene

- el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, CH₂-OH y N(CH₃)₂; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; morfolinilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo, tal como uno o dos, seleccionados de CH₃, oxo, C(=O)-CH₃, C(=O)-O-CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, CH₂CH₂-N(CH₃)₂; y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo.
- En otra realización, R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de piperidinilo sustituido con un grupo seleccionado de OH; azetidínulo; y azetidínulo sustituido con un grupo seleccionado de OH.
- 10 En una realización adicional, un compuesto de la presente invención se selecciona de:
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-etanosulfonamidoetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 15 (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(3-hidroxiazetidínulo)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 20 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxolan-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(3S)-oxolan-3-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 4-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil}-1-metilpiperazin-2-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(fenilmetanosulfonamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 25 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 30 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-2-metilpropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(3-cloro-4-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-2-metil)propanamida,
 35 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 N-(2-aminoetil)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 40 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,

- 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (-)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (+)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
- 5 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxietyl)-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(morfolin-4-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[4-(propano-2-sulfonyl)piperazin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
- 10 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (+)1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
- 15 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (-)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (+)2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
- 20 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
- 25 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 30 (+)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (2R)-2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo,
- 35 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-{4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il}amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

- N-(cianometil)-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-3-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-{[4-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 5 N-(carbamoilmetil)-N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 10 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 15 (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(carbamoilmetil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}piperazina-1-carboxilato de metilo,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2-metoxiacetamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 20 N-etilcarbamato de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}etilo,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)propanamida, y
 25 N-[[2-{{2-[etil(2-hidroxietil)carbamoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino}-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato de etilo;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, un compuesto de la presente invención se selecciona de:

- 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 35 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

- (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 10 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1 H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(pirimidin-5-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-(2-metoxietil)propanamida,
 15 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1 H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 20 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(ciclobutilsulfanil)fenil]-N-(2-metoxietil)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
 25 3-[(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(metilsulfanil)fenil]propanamida,
 3-[(4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida, y
 30 3-[(5-fluoro-4-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;

o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, para uso como medicamento.

- 35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como vehículo o excipiente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, por ejemplo de acuerdo

5 con una cualquiera de las realizaciones anteriores, para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero, tal como un humano. En una realización, para usar en un método para tratar la enfermedad, trastorno o afección cardíaca en la que la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por ejercicio. En otra realización, para usar en un método para tratar la enfermedad, trastorno o afección cardíaca seleccionada del grupo que consiste en arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquiarritmia, taquiarritmia auricular, taquiarritmia ventricular y bradiarritmias.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero, tal como un ser humano, en el que se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención a un mamífero que necesita dicho tratamiento. En una realización adicional, dicha enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero se selecciona del grupo que consiste en arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquiarritmia, taquiarritmia auricular, taquiarritmia ventricular, y bradiarritmias.

Enfermedades cardíacas

15 En el contexto de esta invención, una enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección cardíaca, que incluye, pero no se limita a, un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por ejercicio.

En una realización más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección asociada con un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por ejercicio.

20 En una realización más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección asociada con un ritmo anormal del corazón.

En una realización más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón se selecciona de arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquiarritmia, taquiarritmia auricular, taquiarritmia ventricular y bradiarritmias.

25 En otra realización, una enfermedad, trastorno o afección cardíaca de la invención es un ritmo anormal causado por isquemia miocárdica, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o cardiomiopatía.

En otra realización, una enfermedad, trastorno o afección cardíaca de la invención es un ritmo anormal que surge después de una cirugía cardíaca o un procedimiento de ablación cardíaca.

30 En otra realización específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es una arritmia cardíaca causada por una enfermedad genética.

En una realización aún más preferida, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es la arritmia cardíaca.

En una realización preferida, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es la fibrilación auricular.

35 En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante cardioversión aguda al ritmo sinusal normal.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular manteniendo el ritmo sinusal normal y evitando o reduciendo la aparición de nuevos episodios de fibrilación auricular.

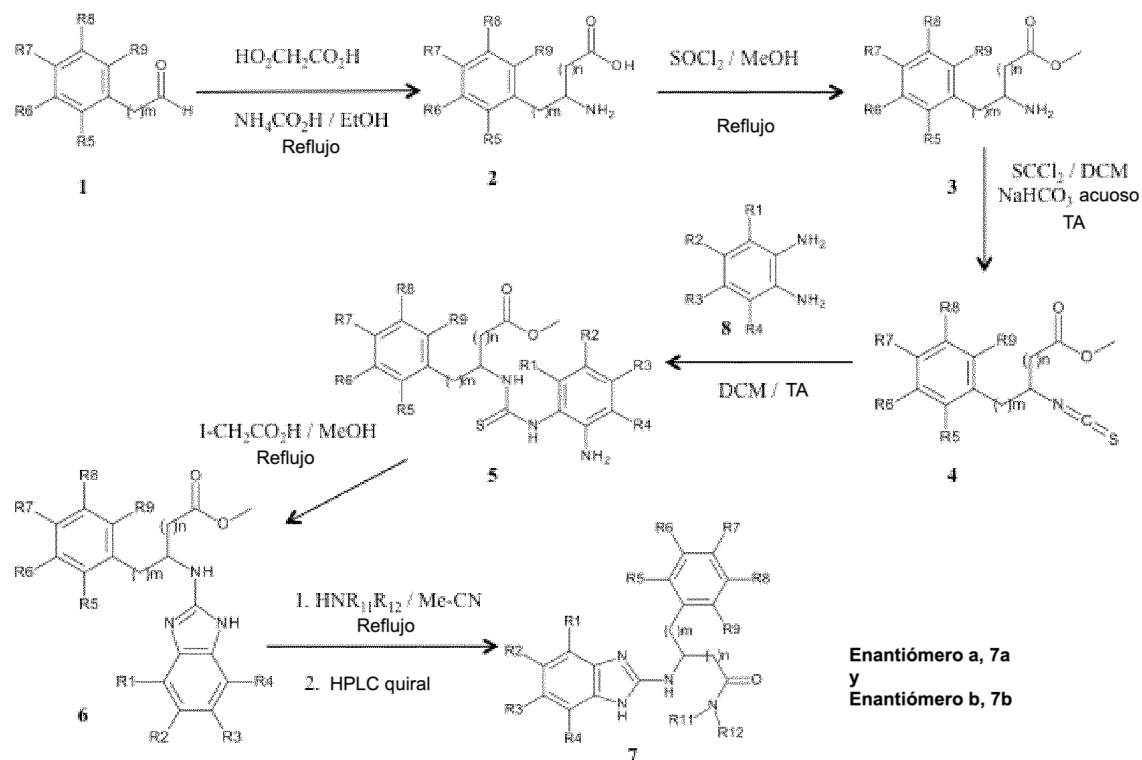
40 Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular

En el contexto de esta invención, y tal como lo entiende un experto en la materia, el tratamiento de la fibrilación auricular es la cardioversión aguda o el mantenimiento del ritmo sinusal o ambos. La conversión aguda se define como la aplicación de un compuesto que tiene la capacidad de convertir la fibrilación auricular a un ritmo sinusal cardíaco normal. El ritmo sinusal normal se define como latidos cardíacos estables regulares a frecuencias entre 40 y 100 latidos en reposo en adultos con onda p regular normal en un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones. El mantenimiento del ritmo sinusal se define como la capacidad de un compuesto para preservar un ritmo sinusal normal estable a lo largo del tiempo sin recaída en la fibrilación auricular o la capacidad de un compuesto para reducir significativamente la incidencia de recaída de la fibrilación auricular al ritmo sinusal normal en comparación con controlados no tratados.

50 Descripción del proceso general.

El esquema 1 resume uno de los enfoques de síntesis que se pueden usar para preparar compuestos de fórmula general (I).

Esquema 1



Un gran número de aldehídos (1) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente por muchas rutas descritas en la literatura. Los aldehídos (1) pueden convertirse en los β -aminoácidos (2) mediante una amplia gama de métodos, tales como la reacción de (2) con derivados del ácido malónico bajo la influencia de sales de amonio (por ejemplo, formiato de amonio) seguido de la descarboxilación posterior tras calentamiento. Además, una gran cantidad de β -aminoácidos (2) y derivados (tales como sus ésteres y amidas) también están disponibles a partir de fuentes comerciales. Los β -aminoácidos (2) se pueden convertir en sus derivados de éster (3) por reacción con un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) bajo la influencia de un ácido fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o activando primero al cloruro de ácido con reactivos, tal como cloruro de tionilo, y luego reacción con un alcohol. Hay muchos otros métodos bien establecidos para convertir ácidos en ésteres descritos en la literatura. Los β -amino ácidos (3) pueden convertirse en los derivados de isotiocianato (4) por reacción con tiógeno en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) bajo la influencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio). Los isotiocyanatos (4) pueden reaccionar con una amplia gama de derivados de benceno-1,2-diamina (8) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) para proporcionar los productos de tiourea (5). Una amplia gama de derivados de benceno-1,2-diamina (8) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante métodos bien establecidos descritos en la literatura (por ejemplo, por nitración y posterior reducción de materiales de partida comerciales de benceno sustituido). Los derivados de tiourea (5) pueden convertirse en derivados de 2-aminobenzimidazol (6) mediante una reacción de formación de anillo que se produce bajo la influencia del ácido yodoacético y el calentamiento en un disolvente adecuado (tal como metanol o acetonitrilo). La ciclación de (5) para proporcionar (6) también puede ocurrir bajo la influencia de sales de mercurio (por ejemplo, óxido de mercurio) con calentamiento en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo). Los derivados de éster de 2-aminobenzimidazol (6) pueden reaccionar con una amplia gama de aminas comerciales para proporcionar los derivados de amida (7). Esta reacción puede realizarse sometiendo una mezcla de (6) y la amina en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) a calentamiento (hasta reflujo) o a irradiación con microondas (con calentamiento). Los derivados de 2-aminobenzimidazol (7) pueden ser una mezcla racémica, que se puede separar en los dos enantiómeros (7a) y (7b) mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía usando una fase estacionaria quiral. Esto puede ser cromatografía de fase normal o de fase inversa, que utiliza mezclas de solventes adecuadas como eluyente (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, etanol, acetato de etilo, metanol, etanol) a veces con aditivos (por ejemplo, amoníaco, trietilamina, ácido trifluoroacético, ácido acético).

El proceso descrito anteriormente es aplicable para preparar compuestos de fórmula general (1) en la que $m = 0, 1$ o 2 comenzando con el aldehído de partida apropiado (1). Una gran cantidad de aldehídos (1) ($m = 0, 1, 2$) están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante muchos métodos bien establecidos descritos en la literatura.

Los compuestos de fórmula general (1) en los que $n = 0$ también pueden prepararse mediante el proceso general

descrito anteriormente, comenzando con un α -aminoácido (2) ($n = 0$). Una gran cantidad de α -aminoácidos están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante muchos métodos bien establecidos descritos en la literatura.

5 El proceso es adecuado para una amplia gama de derivados que tienen una variedad de grupos R1 a R9. En algunos casos, los grupos R1 a R9 pueden necesitar llevar un grupo protector químico (por ejemplo, cuando R1 a R9 tienen sustituyentes tales como: -OH, -NH₂, -NHR, -SH, -CO₂H, etc.). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante una etapa de desprotección adecuada.

10 La persona experta comprenderá que puede ser necesario ajustar o cambiar el orden de las etapas en los procesos descritos anteriormente, y dicho cambio de orden está abarcado por los aspectos del proceso como se describió anteriormente en los esquemas de reacción y la descripción adjunta de las etapas del proceso.

Además, la persona experta comprenderá que los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar protección mediante un grupo protector.

15 Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos y/o insaturados (por ejemplo, metilo, alilo, bencilo o terc-butilo), grupos dialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), AcO (acetoxi), TBS (t-butildimetilsililo), TMS (trimetilsililo), PMB (p-metoxibencilo) y tetrahidropirano. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo (C1-C6) o bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc). Los grupos protectores adecuados para S incluyen S-C(=N)NH₂, TIPS (trisisopropilsilano).

20

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquier reacción en los procesos mencionados anteriormente.

25 Además, la persona experta apreciará que, para obtener compuestos de la invención en una alternativa, y en algunas ocasiones, de manera más conveniente, las etapas individuales del proceso mencionados anteriormente pueden realizarse en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden realizarse en una etapa diferente en la ruta global (es decir, pueden agregarse sustituyentes y/o transformaciones químicas realizadas en compuestos intermedios diferentes a los mencionados anteriormente en el presente documento junto con una reacción particular). Esto puede negar o hacer necesaria la necesidad de grupos protectores.

30 El compuesto de fórmula (I) tiene al menos un centro asimétrico, y puede tener más centros asimétricos y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros), en forma de isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, se incluyen dentro del alcance de la invención. En particular, el átomo de carbono de fórmula (I) en el que los 4 enlaces de valencia están unidos a R10, NH, (C)_n y (C)_m y es un centro asimétrico que da lugar a dos isómeros ópticos, una forma R y una forma S. En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma S. En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma R. En una realización adicional, los compuestos de la presente invención son una mezcla racémica.

35

En este contexto, se entiende que cuando se especifica la forma enantiomérica, el compuesto está en exceso enantiomérico, por ejemplo, esencialmente en una forma pura, monoenantiomérica. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96%, preferiblemente al menos 98%.

40

Las formas racémicas se pueden resolver en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía de una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también pueden resolverse mediante la formación de derivados diastereoméricos. Pueden usarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los discutidos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

45

Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado está presente en la molécula geométrica se pueden formar isómeros. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, esté incluido dentro del alcance de la invención. Del mismo modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos también están destinados a ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

50

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar se incluya dentro del alcance de la presente invención.

55

En otra realización adicional, el compuesto I está en forma libre. En una realización, la forma libre es un anhidrato. En otra realización, la forma libre es un solvato, tal como un hidrato.

En otra realización, el compuesto es una forma cristalina. El experto en la materia puede realizar pruebas para encontrar polimorfos, y dichos polimorfos pretenden estar abarcados por el término "forma cristalina" como se usa en el presente documento.

Cuando los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se usan para el tratamiento anterior, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

El término "forma libre" como se usa en el presente documento significa un compuesto de fórmula (I) que es una base libre o ácido libre, según sea el caso, y que no está en ninguna forma de sal.

El término "alquilo C_{1-x}" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo que contiene 1 a x átomos de carbono, por ejemplo, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅ o C₁₋₆, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, y también incluye alquilo C₃₋₆ ramificado, como isopropilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo. Cuando el alquilo C_{1-x}, tal como alquilo C₁₋₆, está sustituido con un grupo, tal como halógeno, tal como F, significa que tal F, por ejemplo, 3 F están unidos a un carbono (CF₃) o dos carbonos (CF₂-CF) o incluso tres carbonos (CF-CF-CF).

El término "alquilenos C_{1-x}" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilenos que contiene 1 a x átomos de carbono, por ejemplo, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅ o C₁₋₆, tal como metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, y también incluye alquilenos C₃₋₆ ramificado, como isopropileno, isobutileno, terc-butileno, isopentileno, 3-metilbutileno, 2,2-dimetilpropileno, n-hexileno, 2-metilpentileno, 2,2-dimetilbutileno, 2,3-dimetilbutileno.

El término "alcoxi C_{1-x}" u "O-alquilo C_{1-x}" (usado indistintamente) como se usa en el presente documento significa un átomo de oxígeno unido covalentemente a un grupo alquilo que contiene 1 a x átomos de carbono, por ejemplo, C₁₋₅ o C₁₋₆, como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butiloxi, n-pentiloxi o n-hexiloxi.

El término "cicloalquilo C₃₋₇" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo cíclico que contiene 3-7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 1-metilciclopropilo.

El término "Oxo" como se usa en el presente documento significa un átomo de oxígeno con dobles enlaces, también indicado como =O.

El término "CN" como se usa en el presente documento significa un nitrilo (C y N unidos por triple enlace).

El término "C(=O)" como se usa en el presente documento significa un grupo carbonilo.

Cuando "alquilo C₁₋₆" o "alquilenos C₁₋₆" está unido a otro grupo o átomo, tal como en alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-CN, alquilén C₁₋₆-CF₃, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH, SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, S-alquilo C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₇, S-cicloalquilo C₃₋₇, alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén C₁₋₆-fenilo, alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, alquilén C₁₋₆-R^g, alquilén C₁₋₆-R^h, alquilén C₁₋₆-Rⁱ, significa que uno de tales grupos o átomos puede estar unido covalentemente a cualquiera de los átomos de carbono del alquilo C₁₋₆ o alquilenos C₁₋₆.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento significa un átomo seleccionado de cloro (Cl), flúor (F), yodo (I) y bromo (Br).

El término "un heteroarilo" como se usa en el presente documento significa un sistema de anillo aromático mono o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos, tales como 1-10, por ejemplo 1-6, seleccionado de O, S y N, que incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridonilo, pirimidonilo, quinolinilo, azaquinolinilo, isoquinolinilo, azaisoquinolinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, bensozazolilo, azabensoxazolilo, bensotiazolilo o azabensotiazolilo.

El término "un heterociclico" como se usa en el presente documento significa un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos, tales como 1-7, por ejemplo, 1-5, seleccionado de O, S y N, incluyendo pero no limitado a aziridinilo, oxaziridinilo, azetidínilo, diazetidinilo, piperolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidonilo, o 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo.

El término "un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros" como se usa en el presente documento significa un anillo heteroaromático de cinco miembros o un anillo heteroaromático de seis miembros. El anillo heteroaromático de

cinco miembros contiene 5 átomos en el anillo de los cuales uno a cuatro son heteroátomos seleccionados de N, O y S. El anillo heteroaromático de seis miembros contiene 6 átomos en el anillo de los cuales uno a cinco son heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos incluyen tiofeno, furano, pirano, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina. Cuando dichos anillos heteroaromáticos son sustituyentes, se denominan tiofenilo, furanilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo. También se incluyen oxazoilo, tiazoloilo, tiadiazoloilo, oxadiazoloilo y piridonilo.

Cuando "R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, y N" está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^kR^l en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; tal grupo, por ejemplo, uno o dos grupos, pueden estar unidos a cualquier miembro del heterociclo alifático, tal como cualquier átomo de carbono, O, S o N, siempre que dicha sustitución no proporcione un heterociclo inestable.

El término "tratamiento" y "tratar" como se usa en el presente documento significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término tiene la intención de incluir el espectro completo de tratamientos para una condición dada de la cual el paciente está sufriendo, como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como prevenir la afección, en la que la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. El tratamiento puede realizarse de forma aguda o crónica. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero; en particular un ser humano, pero también puede incluir animales, tales como perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención como se usa en el presente documento significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede lograr usando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, todo dentro de las habilidades ordinarias de un médico o veterinario capacitado.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o un excipiente.

Como se usa en el presente documento, "aditivo farmacéuticamente aceptable" pretende, sin limitación, incluir vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, colorantes, aromas, conservantes, etc., que la persona experta consideraría usar al formular un compuesto de la presente invención para hacer una composición farmacéutica.

Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y/o vehículos que pueden usarse en la composición de la invención deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con el compuesto de fórmula (1) y los demás ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el receptor del mismo. Se prefiere que las composiciones no contengan ningún material que pueda causar una reacción adversa, tal como una reacción alérgica. Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y vehículos que pueden usarse en la composición farmacéutica de la invención son bien conocidos por una persona experta en la materia.

Como se mencionó anteriormente, las composiciones y particularmente las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden, además de los compuestos descritos en el presente documento, comprender además al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden del 1 al 99% en peso de dicho al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y del 1 al 99% en peso de un compuesto como se describe en el presente documento. La cantidad combinada del ingrediente activo y del adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable no puede constituir más del 100% en peso de la composición, particularmente la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, solo se usa un compuesto como se describe en este documento para los fines discutidos anteriormente.

En algunas realizaciones, dos o más del compuesto como se describe en el presente documento se usan en combinación para los fines discutidos anteriormente.

La composición, particularmente la composición farmacéutica que comprende un compuesto expuesto en este documento, puede adaptarse para administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, sublingual o

subcutánea, o para administración a través del tracto respiratorio en forma de, por ejemplo, un aerosol o un polvo fino suspendido en aire. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, nanopartículas, cristales, sustancias amorfas, soluciones, parches transdérmicos o supositorios.

5 Se describen realizaciones adicionales del proceso en la sección experimental en el presente documento, y cada proceso individual, así como cada material de partida, constituyen realizaciones que pueden formar parte de las realizaciones.

10 Las realizaciones anteriores deben verse como referidas a cualquiera de los aspectos (tales como 'método de tratamiento', 'composición farmacéutica', 'compuesto para usar como medicamento' o 'compuesto para usar en un método') descritos en el presente documento, así como cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que se especifique que una realización se refiere a un cierto aspecto o aspectos de la presente invención.

Todos los títulos y subtítulos se usan en este documento solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

15 Cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está comprendida en la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto, solo si está de acuerdo con las reivindicaciones.

Los términos "un" y "uno, una" y "el, la" y referentes similares como se usan en el contexto de la descripción de la invención deben interpretarse para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

20 La mención de intervalos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en este documento son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los ejemplos de valores exactos proporcionados con respecto a un factor o medida particular puede considerarse que también proporciona una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", cuando corresponda).

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

30 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o ejemplos de expresiones (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que cualquier elemento es esencial para la práctica de la invención a menos que se establezca explícitamente.

35 La cita e incorporación de documentos de patente en este documento se realiza únicamente por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de dichos documentos de patente.

40 La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinado a proporcionar soporte para un aspecto similar o la realización de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en el presente documento que comprende un elemento particular debe entenderse como que también describe una composición que consta de ese elemento, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto).

45 Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones presentadas en el presente documento en la medida máxima permitida por la ley aplicable.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que, sin embargo, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la protección. Las características descritas en la descripción anterior y en los siguientes ejemplos pueden, tanto por separado como en cualquier combinación de las mismas, ser material para realizar la invención en diversas formas de la misma.

50 Procedimientos experimentales

Pinza de parche automatizada

Se realizaron registros automatizados de pinzas de parche de células enteras utilizando un sistema QPatch 16 HT y Qplates de un solo orificio (Biolin Scientific, Sophion, Dinamarca) en células HEK-293 que expresan establemente el canal de SK3 humano (hK_{Ca}2.3). Las células se cultivaron y prepararon para los experimentos usando procedimientos

normales de cultivo celular. Se utilizaron un total de 4-5 millones de células por experimento. Qpatch genera automáticamente sellado giga, formación de células enteras, aplicación del compuesto y registro de corriente. Las corrientes de $hK_{Ca2.3}$ se registraron en soluciones simétricas de K^+ , con una solución intracelular que consiste en mM: KC1108; KOH/EGTA (etilenglicol-bis (2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-ácido tetraacético) 31,25/10; $CaCl_2$ 8,1; $MgCl_2$ 1,2; HEPES (ácido 2-[4-(2-ydroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico) 10; KOH 15, pH ajustado a pH = 7,2 con HCl. La concentración de calcio libre se calculó en 400 nM. La solución extracelular consistió en mM: KCl 150; $CaCl_2$ 0,1; $MgCl_2$ 3; HEPES 10; Glucosa 10, pH = 7,4 con KOH. Las células se mantuvieron a 0 mV y las corrientes de $hK_{Ca2.3}$ se provocaron mediante una rampa de voltaje lineal de -80 mV a +80 mV (200 ms de duración) aplicada cada 5 segundos. El protocolo de aplicación del compuesto consistió en 12 períodos de registro que duraron entre 50 y 200 s: 1) registros de línea base en solución extracelular; 2) aplicación de N-metil bicuculina de control positivo (100 μ M), que se caracteriza por una eficacia total, velocidad de encendido y apagado rápido; 3-4) lavado; 5-9) concentraciones crecientes del compuesto de prueba para establecer un valor de CI50; 10-11) lavado; 12) control positivo con el compuesto NS8593 (N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]-1H-bencimidazol-2-amina) (1 μ M). Los datos se muestrearon a 10 kHz, filtro de Bessel de cuarto orden, frecuencia de corte de 3 kHz. Las corrientes fueron compensadas por la decadencia. La potencia se cuantificó como la concentración necesaria para inhibir la mitad de la actividad del canal de SK y se reportó como un valor CI50. Todos los efectos de los compuestos de la presente invención tal como se probaron se normalizaron al efecto inhibitorio observado de la N-metil bicuculina.

Resultados

Los ejemplos descritos son inhibidores potentes del canal de SK3 y han mostrado la siguiente CI50 en el ensayo automatizado de sujeción de parches descrito anteriormente:

Ejemplos: 1, 6, 8, 9, 10, 17, 17a, 17b, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 29, 30, 31, 32, 34, 34a, 34b, 38, 38a, 39a, 39b, 40a, 41, 41a, 41b, 42, 42a, 42b, 43, 46, 47, 48, 54, 55, 56, 56a, 56b, 57, 57a, 57b, 58, 59, 59a, 59b, 61, 63, 65, 65a, 65b, 67, 67a, 67b, 68, 68a, 68b, 69a, 69b, 70a, 70b, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, y 94 todos tienen una CI50 inferior a 10 μ M.

Ejemplos: 2, 3, 4a, 4b, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 24, 25, 26, 27a, 28, 33, 35, 36, 37, 38b, 40b, 44, 45, 49, 50, 51, 52, 53, 60, 62, 64, 66, 95 y 96 todos tienen una CI50 superior a 10 μ M e inferior a 100 μ M.

Materiales y métodos

Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. La TLC analítica se realizó en gel de sílice 60-F₂₅₄ (Merck) con detección por fluorescencia y por inmersión en una solución $KMnO_4$ [receta de disolución del $KMnO_4$: disolver 1,5 g de $KMnO_4$, 10 g de K_2CO_3 y 1,25 mL de NaOH al 10% en 200 mL de agua] seguido de carbonización. La purificación del compuesto se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120, Swambe Chemicals, India). Los espectros de RMN tales como 1H , ^{13}C y COSY 2D se registraron con el espectrómetro Bruker AV de 400 MHz (400 MHz para 1H , 100 MHz para ^{13}C) a temperatura ambiente utilizando $DMSO-d_6$, $CDCl_3$ o CD_3OD deuterados como disolvente para RMN. Los desplazamientos químicos se reportan en δ partes por millón (ppm). El ESI-MS se registró en el espectrómetro de masas MS Agilent serie LC1200 de cuadrupolo sencillo.

Abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

PyBOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio

EDC.HCl = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

HBTU = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio

Sistema de cromatografía ultrarrápida Grace:

El sistema de purificación preparativa Grace REVELERIS® se usó para realizar la purificación de la muestra mediante cromatografía ultrarrápida, usando cartuchos ultrarrápidos preempacados con sílice:

Columnas utilizadas:

Columnas ultrarrápidas de sílice Hi-Purit (fase normal);

12 g, 60 Å, presión máxima 350 psi (24 bar),

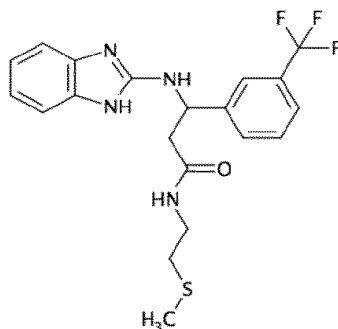
24 g, 60 Å, presión máxima 350 psi (24 bar),

40 g, 60 Å, presión máxima 350 psi (24 bar),

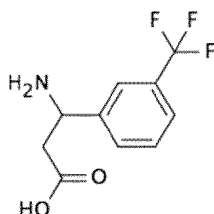
80 g, 60 Å, presión máxima 350 psi (24 bar).

Disolventes: Hexano, EtOAc, CHCl_3 y MeOH.

Ejemplo 1: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-metilsulfanil]etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.



Etapa 1: Preparación del ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



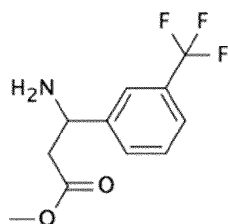
5

Una mezcla de ácido malónico (298,82 g, 2.872 mmol), formiato de amonio (362,14 g, 5.743 mmol) y 3-(trifluorometil) benzaldehído (500 g, 2.873 mmol) en etanol (1.000 mL) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el etanol y el residuo se trituró con acetona (2.500 mL). El sólido se filtró y se secó para proporcionar ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (255 g) como un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 4,98 (br, s, 1H), 3,36 (dd, 1H, $J = 16,0, 8,0$ Hz), 3,13 (dd, 1H, $J = 17,6, 5,6$ Hz);

MS: m/z 234 ($M+1$).

Etapa 2: Preparación del clorhidrato de 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

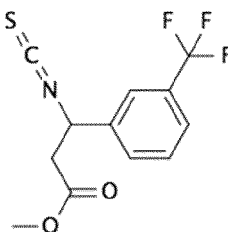


15 A una suspensión de ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (de la Etapa 1) (75 g, 322 mmol) en metanol (150 mL) enfriado a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (46,65 mL, 644 mmol) y la mezcla se calentó luego a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar la sal clorhidrato de 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (55 g) como un sólido blanquecino.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,74 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,55 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H, $J = 16,8, 8,0$ Hz), 3,04 (dd, 1H, $J = 16,8, 8,0$ Hz);

MS: m/z 247,8 ($M+1$).

Etapa 3: Preparación de 3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

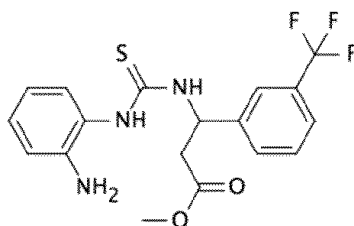


5 A una suspensión de clorhidrato de 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 2) (65 g, 230 mmol) en diclorometano enfriado a 0°C se le añadió tiosfogeno (35,4 mL, d = 1,5, 461 mmol) seguido de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (150 mL). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (75 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad para proporcionar 3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (60 g) como una goma roja.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 - 7,54 (m, 4H), 5,38 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H, J = 8,0, 8,8 Hz), 2,86 (dd, 1H, J = 16,0, 5,2 Hz);

10 MS: m/z 289,1 (M+).

Etapa 4: Preparación de 3-[[2-(aminofenil)carbamoil]amino]-3-[3-(trifluoro-metil)fenil]propanoato de metilo.

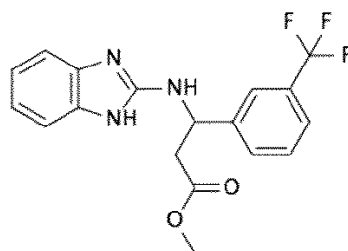


15 Una mezcla de 3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 3) (60 g, 207 mmol) y 1,2-fenilendiamina (22,43 g, 207 mmol) en diclorometano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto crudo (85 g) como una goma marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con metanol al 7% en cloroformo para proporcionar 3-[[2-(aminofenil)carbamoil]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (55 g) como una goma parduzca.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 - 7,31 (m, 4H), 6,78 - 6,71 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,34 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,69 (bs, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,83 (dd, 1H, J = 16,0, 8,0 Hz), 2,70 (dd, 1H, J = 16,0, 6,4 Hz);

MS: m/z 398 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

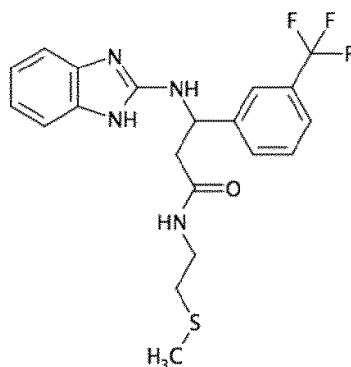


25 A una solución de 3-[[2-(aminofenil)carbamoil]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 4) (55 g, 134 mmol) en metanol (550 mL) se le añadió ácido yodoacético (32,19 g, 174 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el producto crudo (90 g) que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 7% en cloroformo como eluyente para proporcionar 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (37 g) como un sólido blanquecino.

30 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 5,39 (bs, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,14(d, 2H, J = 8,0 Hz);

MS: m/z 364,0 (M+1).

Ejemplo 1, Etapa 6: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.



Una suspensión de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 5) (0,36 g, 0,994 mmol) y 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (0,253 g, 2,479 mmol) en acetonitrilo se irradió con microondas a 140 °C durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 3% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto deseado 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-etano sulfonamidoetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (0,075 g) como un sólido blanquecino.

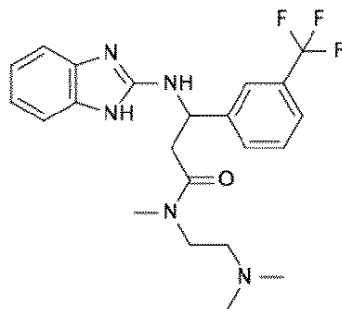
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,87 (s, 1H), 8,09 (t, 1H, J = 5,68 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 7,36 Hz), 7,58 - 7,51(m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 9,20 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,88 Hz), 6,85 (s, 2H), 5,40 - 5,34 (dd, 1H, J = 7,2, 15,56 Hz), 3,19 - 3,14 (dd, 2H, J = 6,44, 12,12 Hz), 2,77 - 2,71 (dd, 1H, J = 7,04, 14,36 Hz), 2,680 (dd, 1H, J = 7,62, 14,28 Hz), 2,36 (t, 2H, J = 6,92 Hz), 1,98 (s, 3H);

MS: m/z 423,2 (M+1).

El método general de microondas descrito anteriormente para la preparación del Ejemplo 1 (Etapa 6) se usó en la preparación de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 2: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando [2-(dimetilamino)etil](metil)amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

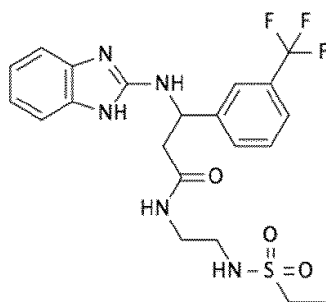


RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (dd, 2H, J = 8,0, 15,0 Hz), 7,34 (dd, 2H, J = 9,2, 26,6 Hz) 7,27 (d, 2H, J = 9,20 Hz), 7,09 (t, 2H, J = 4,40 Hz), 6,84 (s, 2H), 5,39 (d, 1H, J = 3,60 Hz), 3,39 - 3,29 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H);

MS: m/z 434,2 (M+1).

Ejemplo 3: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-etanosulfonamidoetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando N-(2-aminoetil)etano-1-sulfonamida en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

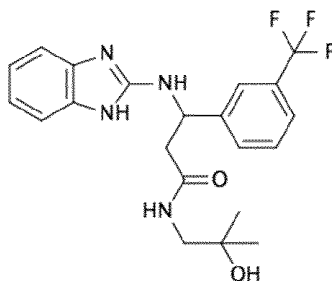


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 5,44 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,32$, 3H);

MS: m/z 484,2 (M+1).

- 5 Ejemplo 4: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O): 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (dd, 2H, $J = 9,24, 16,8$ Hz), 7,1 (d, 2H, 7,56 Hz), 6,88 (m, 2H), 5,36 (dd, 1H, $J = 6,52, 15,04$ Hz), 3,33 - 2,94 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H);

MS: m/z 421,2 (M+1).

Los enantiómeros del ejemplo anterior se separaron por cromatografía quiral. Columna: Chiral Phenomenex lux Celulosa-2 (250 x 4,6) mm 5 μ ; Fase móvil "A": hexano:etanol (80:20); Flujo: 1,0 mL/min.

Ejemplo 4a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

- 15 El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (bs, 1H), 7,80 (t, 2H, $J = 9,60$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 7,20$ Hz), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, $J = 6,80$ Hz), 7,09 (t, 2H, $J = 4,80$ Hz), 6,84 (bs, 2H), 5,39 - 5,33 (dd, 1H, $J = 6,8, 15,2$ Hz), 4,34 (s, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H);

MS: m/z 421,2 (M+1).

- 20 Ejemplo 4b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3 (trifluorometil)fenil]propanamida.

El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

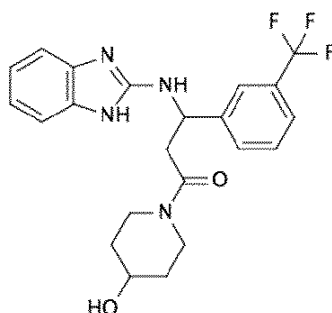
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,88 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 3H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,42 (bs, 1H), 7,10 (d, 2H, $J = 8,68$ Hz), 6,85 (bs, 2H), 5,38 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,36 (s, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H);

- 25 MS: m/z 421,2 (M+1).

Ejemplo 5: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando piperidin-4-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

ES 2 791 317 T3

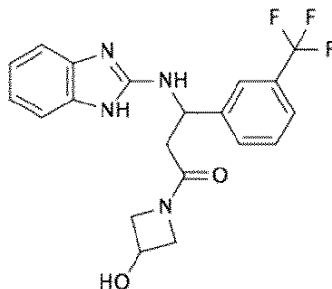


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,60$ Hz), 7,57 (t, 2H, $J = 7,64$ Hz), 7,12 (t, 2H, $J = 4,24$ Hz), 6,88 (bs, 2H), 5,39 (d, 2H, $J = 6,68$ Hz), 4,72 (dd, 1H, $J = 3,7, 7,6$ Hz), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 2,85 - 2,84 (m, 2H), 1,61 (bs, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 3H);

5 MS: m/z 433,2 (M+1).

Ejemplo 6: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando acetidin-3-ol en lugar de 2-(metilsulfanilo)etan-1-amina.

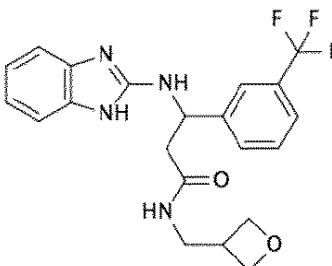


10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,88 (d, 1H, $J = 12,32$ Hz), 7,81 (t, 1H, $J = 8,64$ Hz), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 5,39 - 5,37 (m, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,88 - 3,55 (m, 2H), 2,89 - 2,67 (m, 2H);

MS: m/z 405,2 (M+1).

Ejemplo 7: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

15 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando oxetan-3-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina

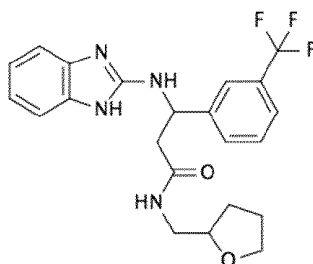


20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 8,06 (t, 1H, $J = 5,56$ Hz), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 7,08$ Hz), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,32$ Hz), 7,11 (d, 2H, $J = 1,44$ Hz), 6,84 (bs, 2H), 5,37 (t, 1H, $J = 7,76$ Hz), 4,42 (dd, 2H, $J = 6,16, 7,60$ Hz), 4,10 (t, 2H, $J = 5,96$ Hz), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,85 (t, 1H, $J = 7,40$ Hz), 2,76 - 2,63 (m, 2H);

MS: m/z 419,2 (M+1).

Ejemplo 8: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxonan-2-ilmetinina)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando oxolan-2-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

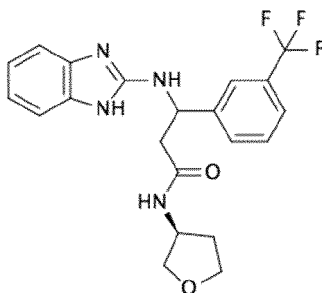


5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,83 (d, 1H, $J = 13,60$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz), 7,76 (t, 2H, $J = 22,80$ Hz), 7,56 (dd, 2H, $J = 8,0, 16,8$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 6,00$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 7,60$ Hz), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 3,65 (d, 2H, $J = 4,00$ Hz), 3,57 (d, 2H, $J = 32,00$ Hz), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 2H), 1,67 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,28 - 1,23 (t, 1H, $J = 11,6$ Hz);

MS: m/z 433,2 (M+1).

Ejemplo 9: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)amino]-N-[(3S)-oxolan-3-yl]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (3S)-oxolan-3-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

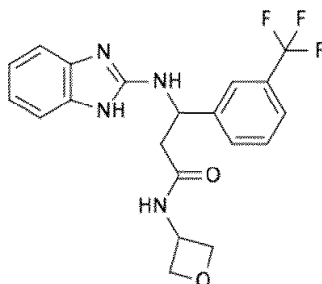


10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,1 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, $J = 6,68$ Hz), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 6,76$ Hz), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,22 (t, 2H, $J = 4,16$ Hz), 6,88 (s, 2H), 5,39 - 5,34 (dd, 1H, $J = 6,84, 15,2$ Hz), 4,15 (t, 1H, $J = 2,92$ Hz), 3,67 - 3,57 (m, 3H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,57 - 1,49 (m, 1H);

MS: m/z 419,2 (M+1).

15 Ejemplo 10: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)amino]-N-(oxetan-3-yl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando oxetan-3-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

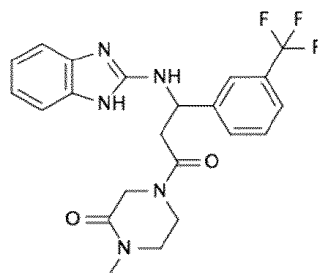


20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,86 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, $J = 6,40$ Hz), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 7,20$ Hz), 7,57 (dd, 2H, $J = 8,0, 10,0$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 6,00$ Hz), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 6,85 - 6,83 (dd, 2H, $J = 2,80, 5,60$ Hz), 5,38 (d, 1H, $J = 5,60$ Hz), 4,72 - 4,59 (m, 3H), 4,30 (t, 1H, $J = 6,00$ Hz), 4,22 (t, 1H, $J = 6,00$ Hz), 2,79 - 2,65 (m, 2H);

MS: m/z 405,2 (M+1).

Ejemplo 11: 4-[(1H-1,3-benzodiazol-2-yl)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoic acid.

25 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1-metilpiperazina-2-ona en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

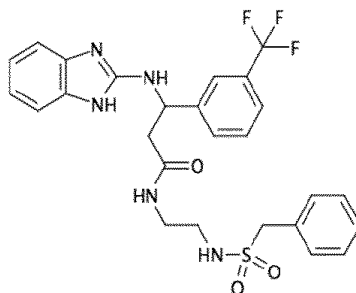


RMN de ^1H (400 MHz, Ácido acético- d_4) δ 7,87 (dd, 2H, J = 5,2, 23,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,6 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,40 (dd, 2H, J = 3,2, 6 Hz), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 4,44 - 4,19 (m, 2H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,66 - 3,35 (m, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,99 (s, 3H);

5 MS: m/z 446,2 (M+1).

Ejemplo 12: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(fenilmetanosulfon-amido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando N-(2-aminoetil)-1-fenilmetanosulfonamida en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

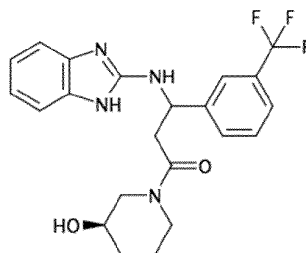


10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 9H), 5,38 (t, 1H, J = 6,56 Hz), 4,29 (s, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 4H);

MS: m/z 546,2 (M+1).

Ejemplo 13: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)aminol-1-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona.

15 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (3R)-piperidin-3-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

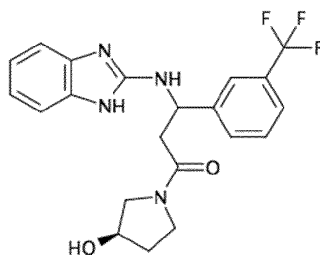


20 RMN de ^1H (400 MHz AcOH- d_4): δ 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 2H), 5,61 (m, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,44 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,45 - 1,43 (m, 1H);

MS: m/z 433,2 (M+1).

Ejemplo 14: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona; ácido trifluoroacético.

25 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (3R)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

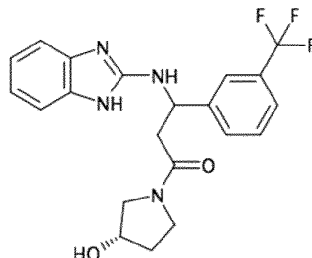


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,85 (bs, 2H), 9,52 (t, 1H, $J = 8,80$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 6,88$ Hz), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,40 (dd, 2H, $J = 3,20, 5,84$ Hz), 7,25 (dd, 2H, $J = 3,16, 5,84$ Hz), 5,44 - 5,43 (m, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 2,91 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H);

5 MS: m/z 419,2 (M+1).

Ejemplo 15: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona; ácido trifluoroacético.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (3S)-pirrolidin-3-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



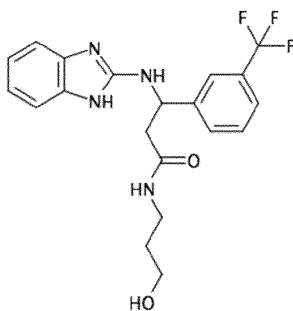
10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,85 (bs, 2H), 9,52 (t, 1H, $J = 8,80$), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 7,60$ Hz), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 2H);

MS: m/z 419,2 (M+1).

15 Ejemplo 16: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-propil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 3-aminopropan-1-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



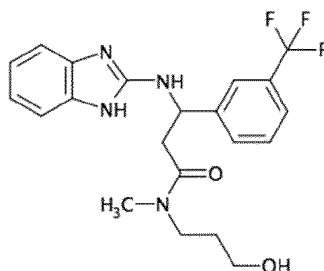
20

RMN de ^1H (400 MHz DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 7,89 (t, 1H, $J = 5,20$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 7,20$), 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, $J = 8,80$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J = 8,80$ Hz), 6,83 (bs, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,34 (t, 1H, $J = 4,80$ Hz), 3,26 (q, 2H, $J = 6,00, 11,60$ Hz), 3,02 (q, 2H, $J = 6,40, 13,20$ Hz), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 1,41 (m, 2H);

MS: m/z 407,2 (M+1).

Ejemplo 17: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-3-[3-(tri-fluorometil)fenil]propanamida.

25 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 3-(metilamino) propan-1-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 6,80$), 7,56 (t, 2H, $J = 6,64$ Hz), 7,21 (dd, 2H, $J = 3,16, 5,80$ Hz), 7,01 (dd, 2H, $J = 3,16, 5,76$ Hz), 5,44 (t, 1H, $J = 5,32$ Hz), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H);

5 MS: m/z 421,2 (M+1).

El producto anterior se resolvió por HPLC en fase normal (Condición: Chiral Phenomenex lux celulosa-2 (250 x 4,6) mm 5 μ /hexano: amoníaco 20 mM en EtOH (70:30)/velocidad de flujo: 1,0 mL/min) para obtener los dos enantiómeros.

Ejemplo 17a: (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,80$ Hz), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 3H), 3,25 - 3,13 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H);

MS: m/z 421,2 (M+1); $[\alpha]_D^{27,6} = (-)17,23^\circ$ (MeOH, $c = 0,65$).

Ejemplo 17b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

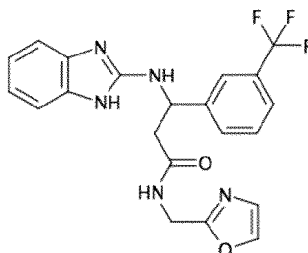
15 El enantiómero (+) fue el segundo en salir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,40$ Hz), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 3H), 3,25 - 3,9 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 2H);

MS: m/z 421,2 (M+1); $[\alpha]_D^{27,8} = (+)14,75$ (MeOH, $c = 0,70$)

20 Ejemplo 18: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1,3-oxazol-2-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

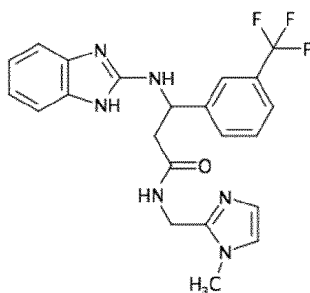


25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 8,62 (t, 1H, $J = 5,60$ Hz), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 7,20$ Hz), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,80$ Hz), 7,10 (d, 3H, $J = 8,40$ Hz), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,40 (t, 1H, $J = 8,80$), 4,32 (d, 2H, $J = 5,60$ Hz), 2,85 - 2,74 (m, 2H);

MS: m/z 430,2 (M+1).

Ejemplo 19: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

30 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

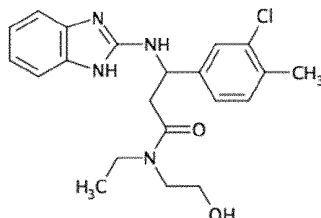


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 y D_2O): δ 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 7,60$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 7,60$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 8,00$ Hz), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 5,40 (q, 1H, $J = 8,00$ Hz), 4,86 - 4,49 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,00 (d, 2H, $J = 7,20$ Hz);

5 MS: m/z 443,2 ($M+1$).

Ejemplo 20: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(3-cloro-4-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 1 al Etapa 6) pero usando 3-cloro-4-metilbenzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído en la Etapa 1 y 2-(etilamino)etan-1-ol en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina en la Etapa 6.



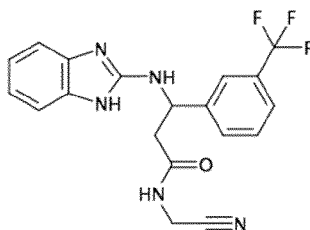
10

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,48 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,00$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,92$ Hz), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H, $J = 5,88, 10,84$ Hz), 3,67 (t, 1H, $J = 5,52$ Hz), 3,59 (t, 1H, $J = 6,12$ Hz), 3,42 - 3,38 (m, 4H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,07 (dt, 3H, $J = 7,08$ Hz);

MS: m/z 401,2 ($M+1$).

15 Ejemplo 21: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-aminoacetonitrilo en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



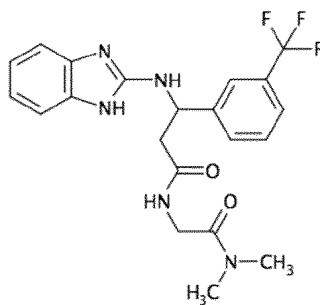
20

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (bs, 1H, intercambiable), 8,80 (t, 1H, $J = 5,68$ Hz, intercambiable), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 5,41 (q, 1H, $J = 7,48$ Hz), 4,13 (d, 2H, $J = 5,52$ Hz), 2,96 (d, 2H, $J = 6,92$ Hz);

MS: m/z 388,2 ($M+1$).

Ejemplo 22: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(dimetilcarbamoil) metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

25 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-amino-N, N-dimetilacetamida en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

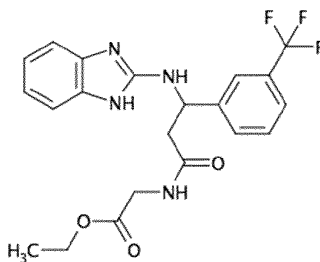


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (bs, 1H), 8,07 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,13 (t, 2H, $J = 4,4$ Hz), 6,89 (s, 2H), 5,36 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz), 3,89 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,88 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,78 - 2,72 (m, 2H);

5 MS: m/z 434,2 ($M+1$).

Ejemplo 23: 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de etilo; ácido clorhídrico.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-aminoacetato de etilo en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

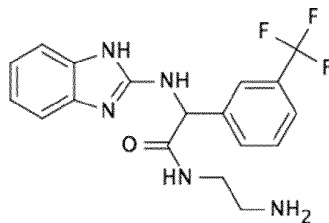


10 Una solución de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Ejemplo 21) (0,25 g, 0,64 mmol) en etanol (50 mL) a -5 °C se purgó con HCl gaseoso durante 30 minutos. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el producto del título (0,075 g) como un sólido blanquecino, como una sal clorhidrato.

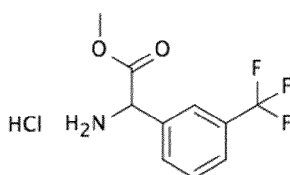
15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (bs, 2H, intercambiable), 9,78 (bs, 1H, intercambiable), 8,57 (t, 1H, $J = 5,92$ Hz, intercambiable), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 7,52$ Hz), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,21 (m, 2H), 5,44 (dd, 1H, $J = 8,36, 14,2$ Hz), 4,02 (q, 2H, $J = 7,08$ Hz), 3,80 (d, 2H, $J = 6,20$ Hz), 3,01 (dd, 1H, $J = 8,48, 15,52$ Hz), 2,90 (dd, 1H, $J = 5,32, 15,56$ Hz), 1,11 (t, 3H, $J = 7,12$ Hz);

MS: m/z 435,2 ($M+1$).

20 Ejemplo 24: N-(2-aminoetil)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.



Etapa 1: sal clorhidrato de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo.



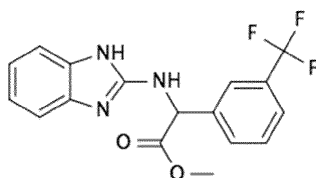
25 A una solución bien agitada de ácido 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]acético comercialmente disponible (7 g, 32 mmol) en metanol (70 mL) se le añadió cloruro de tionilo (4,6 mL, 64 mmol) a 0 °C y se calentó a reflujo durante 16

h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico (3 x 100 mL) para proporcionar el compuesto del título como sal clorhidrato (7 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 3H, intercambiable), 7,98 (s, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 2H), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,48 (d, 1H, J = 4,40 Hz), 3,71 (s, 3H);

5 MS: m/z 234,0 (M+1).

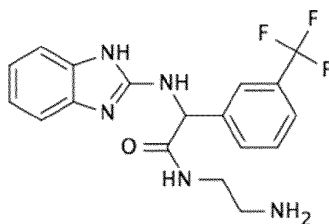
Etapa 2: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo



10 Una mezcla de 2-amino-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (de la Etapa 1) (10 g, 66 mmol) y 2-cloro-1H-1,3-benzodiazol (15.3 g, 66 mmol) en acetonitrilo (160 mL) se irradió en un horno de microondas a 145 °C durante 3 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol 1:0,03) para producir el producto deseado como un sólido blanquecino (12 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,64 Hz), 7,66 (t, 1H, J = 7,72 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,36 Hz), 6,90 (s, 2H), 5,78 (d, 1H, J = 7,80 Hz), 3,67 (s, 3H); MS: m/z 350,0 (M+1).

15 Ejemplo 24, Etapa 3: N-(2-aminoetil)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.



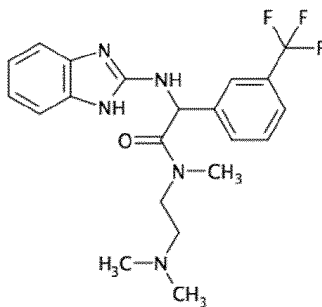
20 Una mezcla de 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (de la Etapa 2) (1 mmol) y etano-1,2-diamina (1 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se irradió en un horno microondas a 130 °C durante 3 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 15% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto del título (0,05 g) como un sólido blanquecino;

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 y D_2O): δ 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,68 Hz, 1H), 7,62 (dd, 2H, J = 7,64, 18,32 Hz), 7,16 (t, 2H, J = 4,00 Hz), 6,89 (dd, 2H, J = 3,16, 5,76 Hz), 5,59 (s, 1H), 3,13 (dd, 1H, J = 6,44, 13,10 Hz), 3,00 (dd, 1H, J = 6,72, 13,02 Hz), 2,54 (dd, 2H, J = 13,44, 16,44 Hz);

MS: m/z 378,2 (M+1).

25 Ejemplo 25: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 24 (Etapa 3) pero usando [2-(dimetilamino)etil](metil)amina en lugar de etano-1,2-diamina.

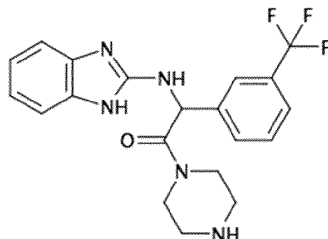


30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,53 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H, J = 8,6, 20,4 Hz), 7,65 (dd, 2H, J = 6,2, 18,96 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 8,40 Hz), 6,88 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,23 (t, 1H, J = 6,76 Hz), 3,01 - 2,90 (m, 3H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,12 (d, 6H, J = 5,28 Hz);

MS: m/z 420,2 (M+1).

Ejemplo 26: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 24 (Etapa 3) pero usando piperazina en lugar de etano-1,2-diamina.

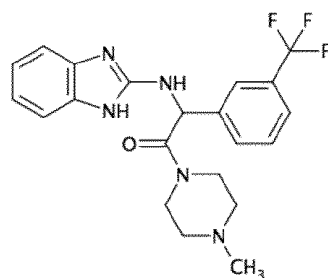


- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 y D_2O) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,15 (d, 2H, J = 7,60 Hz), 6,86 (bs, 2H), 6,11 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 3,57 - 3,39 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H);

MS: m/z 404,2 (M+1).

Ejemplo 27: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

- 10 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 24 (Etapa 3) pero usando 1-metilpiperazina en lugar de etano-1,2-diamina.



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, J = 11,44 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,40 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,52 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 7,40 Hz), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 3,64 - 3,47 (m, 4H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,84 - 1,82 (m, 1H);

- 15 LCMS: m/z 418,2 (M+1).

El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros por HPLC de fase normal (condición: Chiral Pak ADH (250 x 4,6) mm 5 μ /hexano:etanol (70:30)/velocidad de flujo: 1,0 mL/min).

Ejemplo 27a: (-) 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-(etilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

El isómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J = 12,20 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,40 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,88 Hz), 6,88 (bs, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 3,67 - 3,43 (m, 4H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,84 - 1,82 (m, 1H);

MS: m/z 418,2 (M+1); $[\alpha]_D^{26,7} = (-)138,00^\circ$ (MeOH, c = 0,1).

Ejemplo 27b: (+) 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil) p-fenil]etan-1-ona.

- 25 El isómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

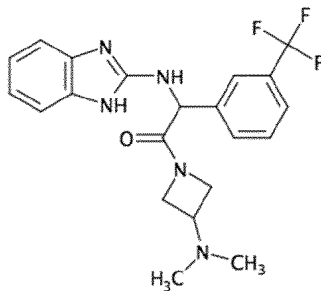
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J = 11,96 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,64 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,44 Hz), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,13 (d, 1H, J = 8,56 Hz), 3,64 - 3,47 (m, 4H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,84 - 1,82 (m, 1H);

MS: m/z 418,2 (M+1); $[\alpha]_D^{26,6} = (+)137,00^\circ$ (MeOH, c = 0,1).

- 30 Ejemplo 28: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona; ácido clorhídrico.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 24 (Etapa 3) pero usando N,N-dimetilazetidín-3-amina en lugar de

etano-1,2-diamina.



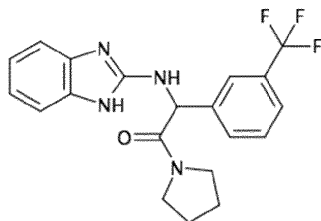
5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,40 (d, 1H, $J = 69,84$ Hz), 9,93 (s, 1H), 7,95 (t, 2H, $J = 9,60$ Hz), 7,80 (t, 1H, $J = 6,08$ Hz), 7,73 (t, 1H, $J = 7,00$ Hz), 7,46 (t, 2H, $J = 3,24$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 12,84$ Hz), 6,21 - 6,15 (m, 1H), 4,93 (d, 2H, $J = 7,00$ Hz), 4,29 - 4,10 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (s, 3H);

MS: m/z 418,2 (M+1).

Ejemplo 29: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 24 (Etapa 3) pero usando pirrolidina en lugar de etano-1,2-diamina.

10 El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 3% en cloroformo como eluyente.

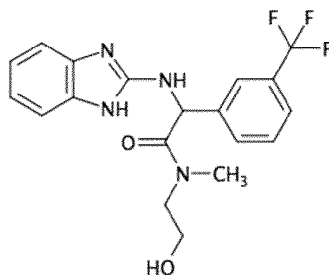


15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, $J = 7,56$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,16 (t, 2H, $J = 4,16$ Hz), 6,89 (bs, 1H), 5,87 (d, 1H, $J = 8,36$ Hz), 3,84 - 3,82 (m, 1H), 3,40 - 3,20 (m, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 4H);

MS: m/z 389,2 (M+1).

Ejemplo 30: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando 2-(metilamino)etan-1-ol en lugar de pirrolidina.

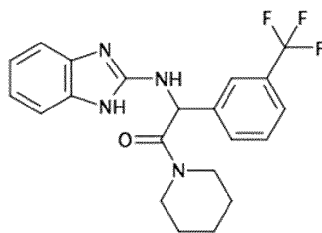


20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,54 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,60$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,56$ Hz), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, $J = 5,16$ Hz), 6,88 (s, 2H), 6,18 - 6,05 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,68 (d, 1H, $J = 4,76$ Hz), 3,64 (d, 1H, $J = 9,48$ Hz), 3,46 (t, 2H, $J = 2,80$ Hz), 3,07 (s, 3H);

MS: m/z 393,2 (M+1).

Ejemplo 31: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

25 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando piperidina en lugar de pirrolidina.

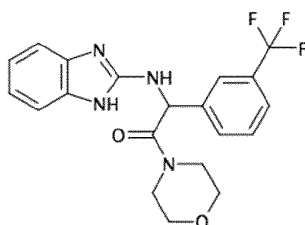


RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 7,44$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,44$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,56$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 7,00$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 8,84$ Hz), 6,88 (s, 2H), 6,11 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz), 3,60 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 1,47 (m, 5H), 1,24 (m, 2H);

5 MS: m/z 403,2 ($M+1$).

Ejemplo 32: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(morfolin-4-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando morfolina en lugar de pirrolidina.

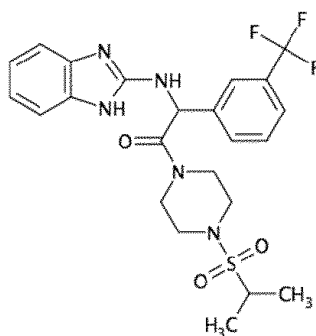


10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,52$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 7,76$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,76$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 8,60$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J = 7,40$ Hz), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,14 (d, 1H, $J = 8,56$ Hz), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 6H), 3,28 - 3,24 (m, 1H);

MS: m/z 405,2 ($M+1$).

Ejemplo 33: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)aminol-1-[4-(propano-2-sulfonyl)piperazin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

15 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando 1-(propano-2-sulfonyl) piperazina en lugar de pirrolidina.

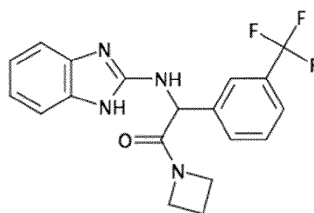


20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,57 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,48$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 7,52$ Hz), 7,64 (t, 1H, $J = 7,56$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 7,04$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 7,84$ Hz), 6,89 (dd, 2H, $J = 7,96, 12,50$ Hz), 6,16 (d, 1H, $J = 8,48$ Hz), 3,83 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,08 (d, 2H, $J = 10,92$ Hz), 2,81 (s, 1H), 2,74 (s, 6H);

MS: m/z 511,2 ($M+1$).

Ejemplo 34: 1-(azetidín-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando azetidina en lugar de pirrolidina.



5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,44 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,56 Hz), 7,51(d, 1H, J = 7,92 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 7,56 Hz), 6,89 (t, 2H, J = 12,48 Hz), 5,65 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 4,53 (q, 1H, J = 9,00 Hz), 4,05 (q, 1H, J = 9,24 Hz), 3,95 (q, 1H, J = 9,08 Hz), 3,83 (q, 1H, J = 9,36 Hz), 2,27-2,18 (m, H);

MS: m/z 375,2 (M+1).

10 El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros por HPLC de fase normal (condición: Chiral Pak IA (250 x 4,6) mm 5 μ 0,1% de dietilamina en hexano:etanol (70:30)/velocidad de flujo: 1,0 mL/min). Los productos obtenidos de la separación por HPLC quiral se concentraron, se disolvieron en éter, se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter (2 mL). El sólido formado se filtró, se lavó con éter, se secó para proporcionar los dos isómeros como sales clorhídrico.

Ejemplo 34a: (+) 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona; ácido clorhídrico.

El isómero (+) fue el primero en eluir de la columna y se aisló como un sólido blanquecino.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,82 (bs, 2H), 9,83 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,44 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,72), 7,44 (dd, 2H, J = 5,76, 3,16 Hz), 7,24 (dd, 2H, J = 5,84, 3,16 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 4,57 (q, 1H, J = 8,76 Hz), 4,00 (q, 1H, J = 9,68 Hz), 3,87 (q, 2H, J = 8,92 Hz), 2,29 - 2,16 (m, 2H);

MS: m/z 375,2 (M+1); $[\alpha]_D^{24,4} = (+)143,478^\circ$ (MeOH, c = 0,115).

Ejemplo 34b: 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona; ácido clorhídrico.

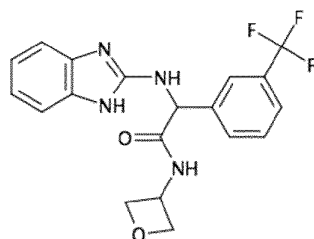
20 El isómero (-) fue el segundo en eluir de la columna y se aisló como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (bs, 2H), 9,83 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,80), 7,44 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,00 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 4,58 (q, 1H, J = 9,04 Hz), 4,00 (q, 1H, J = 9,60 Hz), 3,88 (q, 2H, J = 8,96 Hz), 2,23 (m, 2H);

MS: m/z 375,2 (M+1); $[\alpha]_D^{24,5} = (-)155,00^\circ$ (MeOH, c = 0,100).

25 Ejemplo 35: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando oxetan-3-amina en lugar de pirrolidina.

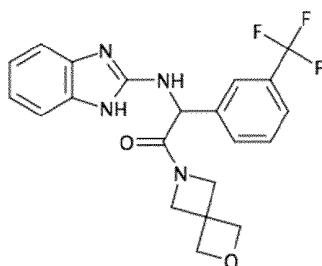


30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,40 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,63 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 8,80 Hz), 7,14 (dd, 2H, J = 19,20, 7,20 Hz), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 5,71 (d, 1H, J = 8,40 Hz), 4,70 - 4,65 (m, 3H), 4,45 (t, 1H, J = 5,60 Hz), 4,32 (t, 1H, J = 6,00 Hz);

MS: m/z 391,2 (M+1).

Ejemplo 36: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona.

35 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano en lugar de pirrolidina.

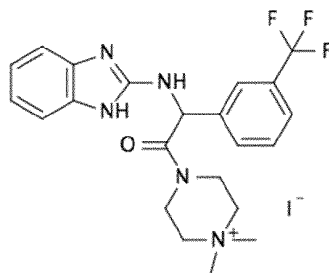


5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 7,52$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,40$ Hz), 7,61 (t, 1H, $J = 7,60$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 8,12$ Hz), 7,15 (t, 2H, $J = 6,56$ Hz), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,63 (d, 1H, $J = 8,12$ Hz), 4,76 (d, 1H, $J = 9,32$ Hz), 4,71 (d, 1H, $J = 6,76$ Hz), 4,66 (d, 1H, $J = 6,76$ Hz), 4,62 (s, 2H), 4,25 (d, 1H, $J = 9,32$ Hz), 4,13 (d, 1H, $J = 10,36$ Hz), 4,03 (d, 1H, $J = 10,44$ Hz);

MS: m/z 417,2 ($M+1$).

Ejemplo 37: yoduro de 4-[2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo.

Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando yoduro de 1,1-dimetilpiperazin-1-ilo en lugar de pirrolidina.

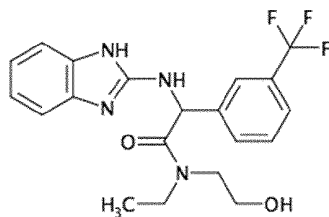


10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,8 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 7,68$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 7,80$ Hz), 7,73 (t, 1H, $J = 8,16$ Hz), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, $J = 2,88$ Hz), 6,30 (d, 1H, $J = 8,80$ Hz), 4,20 (d, 1H, $J = 15,00$ Hz), 4,20 (d, 1H, $J = 15,00$ Hz), 3,71 - 3,60 (m, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 3H), 3,16 (d, 6H, $J = 8,84$ Hz);

MS: m/z 432,2 ($M+$).

15 Ejemplo 38: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 29 pero usando 2-(etilamino)etan-1-ol en lugar de pirrolidina.



20 RMN de ^1H (400 MHz, Ácido acético-d_4): δ 10,53 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, $J = 4,80$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 8,00$ Hz), 7,17 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,6 - 3,3 (m, 4H), 3,2 - 3,1 (m, 2H), 1,10 (t, 3H);

MS: m/z 407,2 ($M+1$).

El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros por HPLC (columna: Phenomenex Lux C-4 (250 X 4,6) mm 5 μ , fase móvil 'A': hexano:amoníaco 20 mM en ETOH (95:05); flujo: 1,0 mL/min).

Ejemplo 38a: (-) 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

El isómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,5 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, $J = 12,28$ Hz), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 13,48$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 7,88$ Hz), 6,88 (s, 2H), 5,32 (d, 1H, $J = 7,80$ Hz), 4,63 (s, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 4H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 0,99 (m, 4H);

MS: m/z 407,2 ($M+1$); $[\alpha]_D^{27,2} = -96,5$ (MeOH, $c = 0,20$).

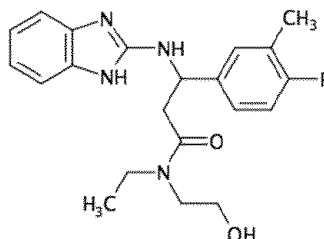
Ejemplo 38b: (+) 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida.

El isómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

5 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 13,52 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,63 (t, 1H, J = 7,64 Hz), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 5,92 Hz), 6,15 - 6,06 (m, 2H), 5,32 (d, 1H, J = 7,64 Hz), 4,6 (s, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 4H), 3,22 - 3,00 (m, 1H), 1,05 - 0,94 (m, 4H);

MS: m/z 407,2 (M+1); $[\alpha]_D^{27,0} = +105$, (MeOH, c = 0,20).

Ejemplo 39: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida.



10 A una solución de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)propanoato de metilo [preparado por el método descrito para 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo, (Ejemplo 1 Etapas 1 a 5), pero usando 4-fluoro-3-metilbenzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído], (1,25 g, 4 mmol) en acetonitrilo (25 mL), se le añadió 2-(etilamino)etan-1-ol (0,85 g) y la mezcla de reacción se irradió a 80 °C en un reactor de microondas por 2 h. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo (2,0 g) que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 4% en cloroformo como eluyente para proporcionar 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida (0,8 g) como un sólido blanquecino.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 5,26 - 5,24 (m, 1H), 4,9 (s, 0,5H), 4,62 (t, J = 5,6 Hz, 0,5H), 3,46 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 5H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,02 (t, J = 6,8 Hz, 1,3H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 1,7H);

20 MS: m/z 385,2 (M+1).

El compuesto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros usando SFC quiral. [Método de resolución: Lux C1, fase móvil: amoníaco 20 mM en IPA, flujo: 4 mL/min.]

Ejemplo 39a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

25 RMN de ^1H (400 MHz, Ácido acético- d_4) δ 7,60 - 7,34 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (t, J = 8,8, 1H), 5,44 - 5,23 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,34 (m, 5H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 1,3H), 0,99 (t, J = 14,4 Hz, 1,7H);

MS: m/z 385,2 (M+1); $[\alpha]_D^{24,8} = -32,00^\circ$ (MeOH, c = 0,2).

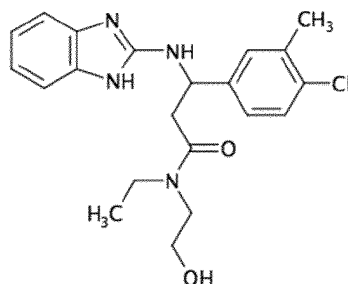
Ejemplo 39b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida.

30 El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7,43 - 7,32 (m, 4H), 7,23 - 7,21 (m, 2H), 7,03 (t, J = 9,2, 1H), 5,45 - 5,42 (m, 1H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 5H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 1,2H), 1,01 (t, J = 6,8 Hz, 1,7H);

MS: m/z 385,2 (M+1); $[\alpha]_D^{24,9} = +25,40^\circ$ (MeOH, c = 0,2).

35 Ejemplo 40: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida.



A una solución de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)propanoato de metilo [preparado por el método descrito para 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo, (Ejemplo 1 Etapas 1 a 5), pero usando 4-cloro-3-metilbenzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído], (1,6 g, 5 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se le añadió 2-(etilamino)etan-1-ol (1,03 g) y la mezcla de reacción se irradió a 100 °C en un reactor de microondas por 2 h. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo (2,5 g) que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) usando metanol al 5% en cloroformo como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,4 g) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,47 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 5,44 - 5,42 (m, 1H), 3,79 - 3,77 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 5H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,4 H), 1,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 1,6 H);

MS: m/z 401,2 (M+1).

El producto anterior se resolvió mediante SFC quiral en sus dos enantiómeros. Método de resolución: [YMC Celulosa C, Fase móvil: amoníaco 20 mM en metanol, velocidad de flujo: 3 mL/min].

Ejemplo 40a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi)etil)propanamida.

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,47 (d, $J = 9,96$ Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 5,46 - 5,44 (m, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,60 - 3,36 (m, 5H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 6,88$ Hz, 1,2 H), 1,03 (t, $J = 7,08$ Hz, 1,8 H);

MS: m/z 401,2 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25,0} = -52,00^\circ$ (MeOH, $c = 0,2$)

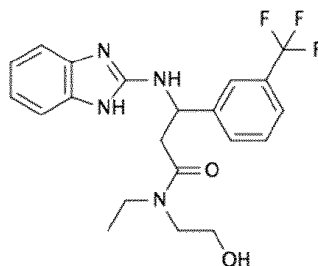
Ejemplo 40b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxi)etil)propanamida

El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,47 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 5,45 - 5,42 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 5H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,2 H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,8 H);

MS: m/z 401,2 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25,0} = +55,10^\circ$ (MeOH, $c = 0,2$).

Ejemplo 41: Preparación de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi)etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.



El compuesto del título se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 42 pero usando 2-(etilamino)etan-1-ol en lugar de 2-metoxietano-1-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,80$ Hz), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 5,44 (dd, 1H, $J = 6,0, 12,0$ Hz), 3,67 (t, 1H, $J = 5,60$ Hz), 3,58 (t, 1H, $J = 5,60$ Hz), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (tt, 3H, $J = 7,2$ Hz).

MS: m/z 421 (M+1).

El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros mediante SFC quiral.

Método: Columna: YMC Celulosa C; fase móvil: amoníaco 20 mM en metanol; flujo: 3,0 mL/min.

Ejemplo 41a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

5 El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 7,20 Hz), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 5,46 (dd, 1H, J = 6,0, 12,0 Hz), 3,66 (t, 1H, J = 5,60 Hz), 3,58 (t, 1H, J = 6,00 Hz), 3,44 - 3,36 (m, 4H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,10 - 1,04 (tt, 3H, J = 7,2 Hz);

MS: m/z 421 (M+1); [α]_D²⁵ = -18,0 (MeOH, c = 0,272).

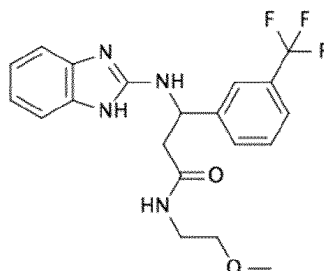
10 Ejemplo 41b: Preparación de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

15 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,80 Hz), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 5,44 (dd, 1H, J = 6,0, 12,0 Hz), 3,66 (t, 1H, J = 5,60 Hz), 3,57 (t, 1H, J = 6,00 Hz), 3,42 - 3,36 (m, 4H), 3,31 - 3,15 (m, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,10 - 1,04 (tt, 3H, J = 7,2 Hz);

MS: m/z 421 (M+1); [α]_D^{25,1} = + 15,5 (MeOH, c = 0,238).

Ejemplo 42: Preparación de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.



20 A una solución de 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (del Ejemplo 1, Etapa 5), (1,5 g, 4 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se le añadió 2-metoxietano-1-amina (0,75 g, 10 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar el producto crudo (2 g), que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 8% en cloroformo como eluyente para proporcionar 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (1 g) como un sólido blanquecino.

25 RMN de ¹H (400 MHz, Ácido acético-d₄): δ 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,20 Hz), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (dd, 2H, J = 2,8, 6,0 Hz), 6,96 (dd, 2H, J = 4,0, 7,2 Hz), 5,36 (t, 1H, J = 6,80 Hz), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 2H); MS: m/z 407 (M+1).

30 El producto anterior se resolvió en sus dos isómeros por SFC quiral. Método: Columna: YMC Celulosa C; fase móvil "A": amoníaco 20 mM en metanol; flujo: 1,0 mL/min.

Ejemplo 42a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

35 RMN de ¹H (400 MHz, Ácido acético-d₄): δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 5,53 (dd, 1H, J = 5,2, 9,6 Hz), 3,47 - 3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 3,04 - 2,99 (m, 1H);

MS: m/z 407 (M+1); [α]_D^{25,4} = -39,5 (MeOH, c = 0,22).

Ejemplo 42b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

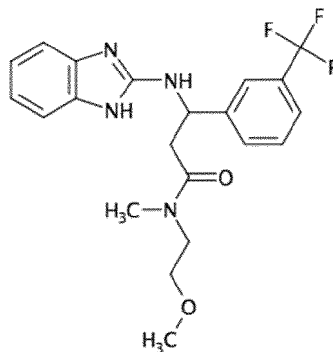
El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

RMN de ¹H (400 MHz, Ácido acético-d₄): δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (t, 1H,

J = 7,60 Hz), 7,41 (dd, 2H, J = 3,2, 6,0 Hz), 7,23 (dd, 2H, J = 2,8, 5,6 Hz), 5,54 (dd, 1H, J = 5,2, 9,6 Hz), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H, J = 10,0, 14,8 Hz), 3,0 (dd, 1H, J = 5,2, 14,4 Hz);

MS: m/z 407 (M+1); $[\alpha]_D^{25,5} = +33,5$ (MeOH, c = 0,24).

Ejemplo 43: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil) p-fenil]propanamida.



5

A una solución de compuesto (del Ejemplo 1, Etapa 5), (0,20 g, 0,55 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se le añadió 2-metoxi-N-metiletan-1-amina (0,12 g, 1,37 mmol) a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar un producto crudo (0,22 g) que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,052 g) como una goma incolora.

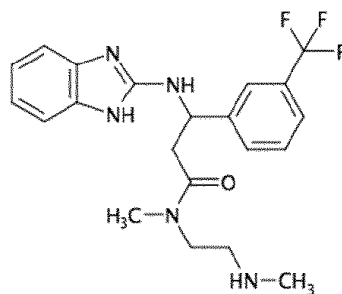
10

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,84 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,78 (bs, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 5,42 - 5,40 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 4H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 3H), 2,94 (s, 3H);

MS: m/z 421,2 (M+1).

15 Ejemplo 44: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 43 pero usando metil[2-(metilamino)etil]amina en lugar de 2-metoxi-N-metiletan-1-amina.



20

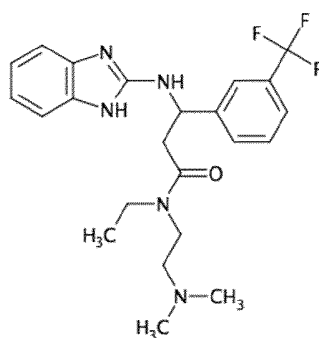
RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 5,44 - 5,41 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (s, 3H);

MS: m/z 420,2 (M+1).

Ejemplo 45: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

25

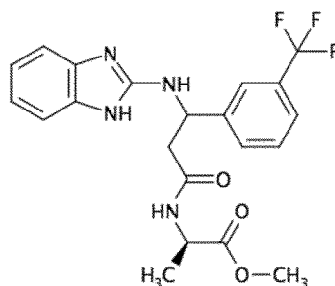
Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 43 pero usando [2-(dimetilamino)etil](etil)amina en lugar de 2-metoxi-N-metiletan-1-amina.



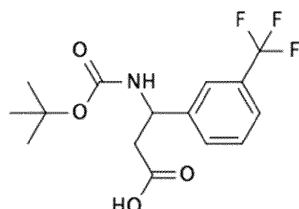
RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 7,36$ Hz), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 5,47 (dd, 1H, $J = 8,48, 4,20$ Hz), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,43 (dd, 2H, $J = 13,88, 6,84$ Hz), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,08$ Hz);

5 MS: m/z 448,2 (M+1).

Ejemplo 46: (2R)-2-((1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo.



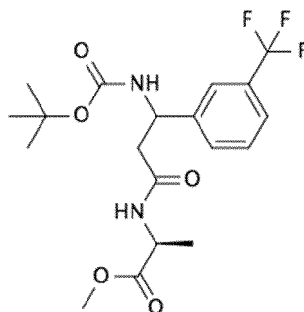
Etapas 1: ácido 3-(((terc-butoxi)carbonil)amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico



- 10 A una solución de ácido 3-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanoico (del Ejemplo 1, Etapa 1), (5 g, 21 mmol) en t-butanol (20 mL) se le añadió solución de NaOH 2 N (0,85 g, 21 mmol) a 0 °C seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (5,6 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el t-butanol. La fase acuosa se acidificó (pH ~ 4) con HCl 1,5 N, se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar ácido 3-(((terc-butoxi)carbonil)amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico como una goma incolora (3,5 g).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,66 - 7,50 (m, 4H), 5,08 (s, 1H), 3,13 (q, 2H, $J = 5,20$ Hz), 1,42 (s, 9H).

Etapas 2: (2S)-2-((1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo.



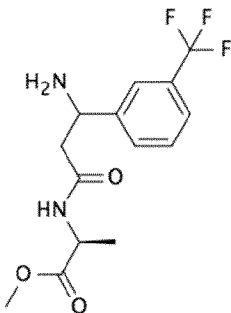
- 20 A una suspensión de ácido 3-(((terc-butoxi) carbonil)amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (de la Etapa 1), (0,5 g, 2,0 mmol), BOP (0,628 g, 2,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,969 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C

se le añadió (2S)-2-aminopropanoato de metilo (1,29 mL, 5,0 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo triturado (50 mL) con agitación y el precipitado así formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto del título (0,3 g) como un sólido blanquecino.

5 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7,65 - 7,55 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 4,36 (t, 1H, $J = 6,80$ Hz), 3,58 (s, 3H), 2,68 - 2,67 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 12H);

MS: m/z 419,2 (M+1).

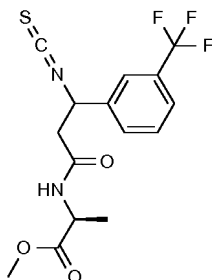
Etapa 3: Preparación de (2S)-2-{3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo.



10 A una solución de (2S)-2-(3-[[terc-butoxi]carbonil]amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido)propanoato de metilo (de la Etapa 2), (0,3 g, 0,717 mmol) en diclorometano (15 mL) a -5 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,122 mL, 3,5 mmol), se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,228 g) como un sólido blanquecino.

MS: m/z 319,2 (M+1).

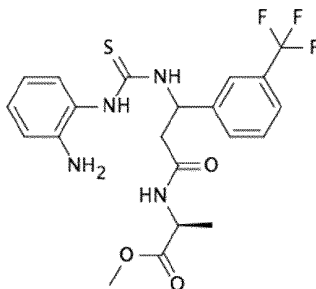
Etapa 4: Preparación de (2S)-2-{3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo.



15 A una solución de (2S)-2-(3-[[terc-butoxi]carbonil]amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido)propanoato de metilo (de la Etapa 3), (0,2 g, 0,628 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se le añadió tiofosgeno (0,048 mL, 0,628 mmol) seguido de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar el producto del título (0,2 g) como una goma roja. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: m/z 361,2 (M+1).

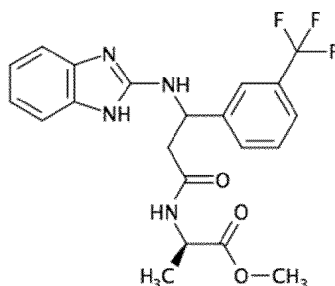
25 Etapa 5: Preparación de (2S)-2-(3-[[2-aminofenil]carbamoil]amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido)propanoato de metilo.



Una solución de (2S)-2-{3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo (de la Etapa 4), (0,25 g, 0,694 mmol) y 1,2-fenilendiamina (0,075 g, 0,694 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) eluyendo con metanol al 3% en cloroformo para proporcionar el producto del título (0,325 g) como una goma marrón.

5 MS: m/z 469,2 (M+1).

Ejemplo 46, Etapa 6: (2R)-2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo.



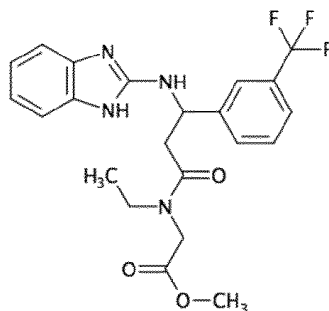
10 Una suspensión de (2S)-2-(3-[(2-aminofenil)carbamotioil]amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo (de la Etapa 5), (0,21 g, 448 mmol), óxido de mercurio (II) (0,194 g, 896 mmol) y azufre (0,003 g, 89,6 mmol) en metanol (15 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite con metanol (3 x 25 mL). El filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 4% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto del título (0,195 g) como un sólido blanquecino.

15 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4): δ 7,80 (s, 2H), 7,55 (d, 2H, J = 7,60 Hz), 7,20 (t, 2H, J = 6,00 Hz), 6,98 (dd, 2H, J = 3,20, 5,60 Hz), 5,36 (d, 1H, J = 12,80 Hz), 4,33 (q, 1H, J = 5,6 Hz), 3,64 (s, 1,5H), 3,63 (s, 1,5H) 2,88 (s, 2H), 1,30 (d, 3H, J = 7,2 Hz);

MS: m/z 435,2 (M+1).

Ejemplo 47: 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo.

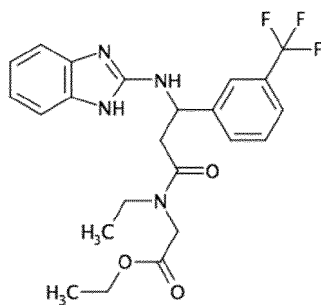
20 Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)acetato de metilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2.



25 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,81 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 5,44 (t, 1H, J = 6,00 Hz), 4,04 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,11 (t, 2H, J = 7,20 Hz), 1,01 (t, 1H, J = 7,20 Hz);

MS: m/z 449,2 (M+1).

Ejemplo 48: 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo.



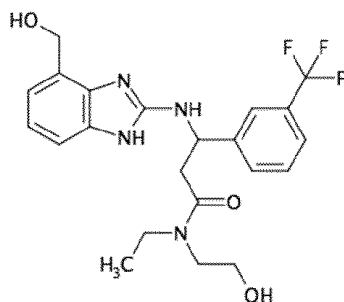
5 A una solución de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo (del Ejemplo 47), (80 mg, 0,18 mmol) en etanol (5 mL) se le añadió cloruro de tionilo (21 mg, 0,18 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado como goma amarilla (28 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 5,45 - 5,43 (m, 1H), 4,23 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,49 - 3,33 (m, 2H), 3,16 - 3,11 (m, 2H), 1,29 - 1,07 (m, 6H);

MS: m/z 463,2 (M+1).

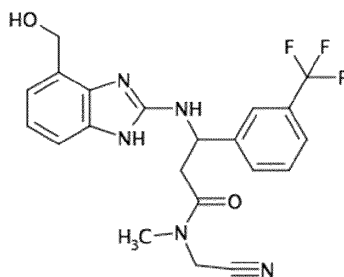
10 Ejemplo 49: N-etil-N-(2-hidroxiethyl)-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)etan-1-ol en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la etapa 2 y (2,3-diaminofenilo)metanol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.



15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7,89 (dd, 2H, J = 9,20, 19,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 8,00 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 4,00 Hz), 7,25 (dd, 2H, J = 7,60, 15,2 Hz), 5,73 (t, 1H, J = 11,60 Hz), 4,94 (s, 2H), 3,83 (dd, 1H, J = 6,0, 11,6 Hz), 3,74 (t, 1H, J = 5,60 Hz), 3,56 - 3,46 (m, 4H), 3,13 (dd, 2H, J = 4,40, 16,4 Hz), 1,15 (t, 3H, J = 6,80 Hz);

MS: m/z 451,2 (M+1).



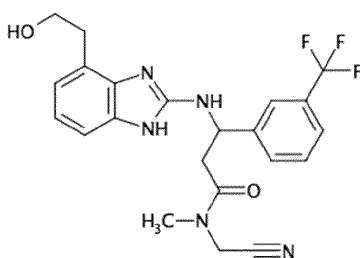
20 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,80 Hz), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 5,51 (t, 1H, J = 6,40 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,26 (dd, 1H, J = 7,20, 16,40 Hz), 3,12 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, J = 4,80, 16,00 Hz);

MS: m/z 432,2 (M+1).

25 Ejemplo 51: N-(cianometil)-3-[[4-(2-hidroxiethyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(metilamino)acetoniitrilo en lugar

de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2 y 2-(2,3-diaminofenil)etan-1-ol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.

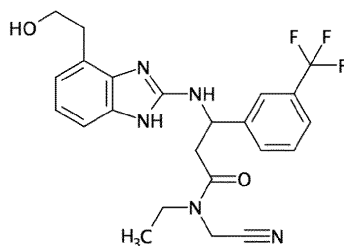


5 RMN de ^1H (400 MHz, Ácido Acético- d_4): δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,20 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 8,00 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 4,40, 8,0 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 17,60 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 8,0, 16,8 Hz), 3,19-3,05 (m, 6H);

MS: m/z 446,2 (M+1).

10 Ejemplo 52: N-(cianometil)-N-etil-3-[[4-(2-hidroxi-etil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)acetronitrilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2 y 2-(2,3-diaminofenil)etan-1-ol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.

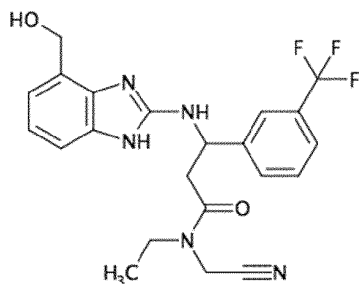


15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 8,00 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 5,69 - 5,66 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 6,80 Hz), 4,23 (d, 1H, J = 17,20 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 3,61 - 3,55 (m, 3H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 3,08 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,20 Hz);

MS: m/z 460,2 (M+1).

20 Ejemplo 53: N-(cianometil)-N-etil-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)acetronitrilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2 y (2,3-diaminofenil)metanol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.



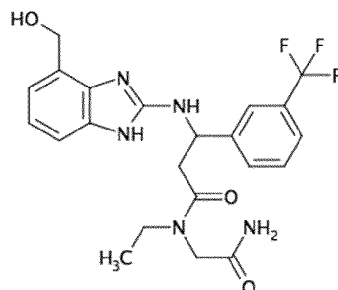
25 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,60 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,22 (q, 2H, J = 7,60 Hz), 5,76 - 5,72 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,46 (d, 1H, J = 17,60 Hz), 4,23 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 3,62 - 3,51 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H, J = 16,8, 4,8 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,20 Hz);

MS: m/z 446,2 (M+1).

Ejemplo 54: N-(carbamoilmetil)-N-etil-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)acetamida en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2 y (2,3-diaminofenil)metanol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.

5

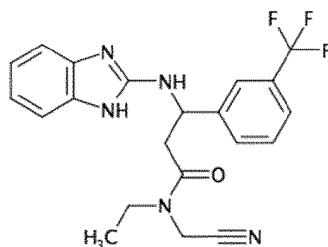


RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,90 - 7,81 (m, 2H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 5,71 (bs, 1H), 4,92 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 4,34 - 4,04 (m, 2H), 3,59 - 3,35 (m, 3H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 1,17 (t, 1,5H, $J = 7,20$ Hz), 1,04 (t, 1,5H, $J = 7,20$ Hz);

10 MS: m/z 464,0 (M+1).

Ejemplo 55: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(etilamino)acetonitrilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2.

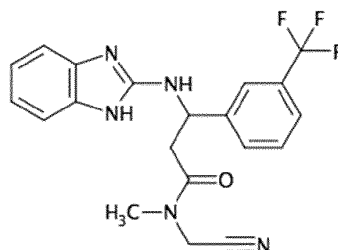


15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 5,59 (dd, 1H, $J = 8,4, 4,4$ Hz), 4,47 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 4,22 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz), 3,64 - 3,58 (m, 3H), 3,16 (dd, 1H, $J = 4,8, 16,8$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz);

MS: m/z 416,2 (M+1).

Ejemplo 56: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

20 Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(metilamino)acetonitrilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2.



25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,95 (m, 2H), 5,46 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,35 (s, 2H), 3,23 (dd, 1H, $J = 7,2, 16,4$ Hz), 3,11 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H, $J = 5,2, 16,0$ Hz);

MS: m/z 402,0 (M+1).

El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros mediante SFC quiral (Columna: YMC Celulosa C, fase móvil: amoníaco 20 mM en metanol, velocidad de flujo: 0,9 mL/min).

Ejemplo 56a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,18 (m, 2H), 6,97 - 6,95 (m, 2H), 5,46 (t, 1H, J = 6 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,23 (dd, 1H, J = 7,2, 16,4 Hz), 3,10 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H, J = 5,2, 16,0 Hz);

MS: m/z 402,0 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{26,1} = -19,68$ (MeOH, c = 0,315);

Ejemplo 56b: (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

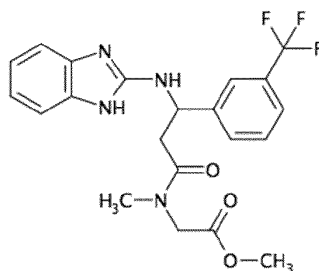
El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,18 (m, 2H), 6,97 - 6,95 (m, 2H), 5,46 (t, 1H, J = 6 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H, J = 5,2, 15,2 Hz);

MS: m/z 402,0 (M+1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23,42$ (MeOH, c = 0,38).

Ejemplo 57: 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-(metilamino)acetato de metilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2.



15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,77 (bs, 1H, intercambiable), 9,47 (s, 1H, intercambiable), 7,89 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 5,42 - 5,41 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 0,5 H), 4,09 (s, 2,0H), 3,58 (s, 3H), 3,31 - 3,10 (m, 1,5H), 3,05 (s, 3H);

MS: m/z 435,2 [M+1].

20 El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros mediante SFC quiral [(columna: YMC Celulosa C, fase móvil: amoníaco 20 mM en metanol, velocidad de flujo: 0,9 mL/min)].

Ejemplo 57a: (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,76 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,54 - 7,53 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 5,44 (q, 1H, J = 5,2 Hz), 4,24 (d, 0,5H, 14,4 Hz), 4,10 (d, 1,5 H, J = 6 Hz), 3,75 (s, 1H), 3,67 (s, H), 3,23 (dd, 1H, J = 7,2 Hz), 3,10 (s, 3H), 2,90 (s, 1H);

MS: m/z 435,2 [M+1]; $[\alpha]_{\text{D}}^{24,9} = -10,85$ (MeOH, c = 0,175).

Ejemplo 57b: (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo

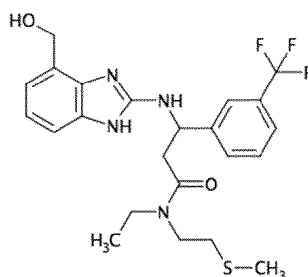
El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, 1H, J = 9,56 Hz), 7,75 (t, 1H, J = 6,68 Hz), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,18 - 7,16 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 5,44 (t, 1H, J = 5,56 Hz), 4,19 (q, 0,5H, 18,56 Hz), 4,09 (d, 1,5H, J = 6,12 Hz), 3,74 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,22 (dd, 1H, J = 7,16 Hz), 3,09 (s, 2H), 3,025 - 3,01 (m, 1H), 2,89 (s, 1H);

MS: m/z 435,2 [M+1]; $[\alpha]_{\text{D}}^{25,9} = +18,26$ (MeOH, c = 0,115).

35 Ejemplo 58: N-etil-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

Preparado por el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando etil[2-(metil-sulfanil)etil]amina en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2 y (2,3-diaminofenil)metanol en lugar de benceno-1,2-diamina en la Etapa 5.

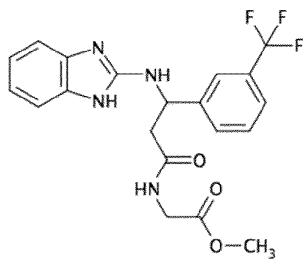


5 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,89 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,26 - 7,02 (m, 2H), 5,75 (dd, 1H, $J = 4,4, 8,0$ Hz), 4,94 (s, 2H), 3,61 - 3,39 (m, 5H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,11 (s, 1,3H), 2,05 (s, 1,7H), 1,16 (t, 1,5H, $J = 7,2$ Hz), 1,02 (t, 1,5H, $J = 7,2$ Hz);

MS: m/z 481,2 ($M+1$).

Ejemplo 59: 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de metilo.

Se preparó mediante el método descrito para el Ejemplo 46 (Etapas 2 a 6) pero usando 2-aminoacetato de metilo en lugar de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en la Etapa 2.



10 Una suspensión de metil 2-(3-[(2-aminofenil)carbamotioil]amino)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de metilo (10,0 g, 22,00 mmol), óxido de mercurio (II) (9,53 g, 44,00 mmol) y azufre (0,14 g, 4,40 mmol) en metanol (200 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con lavados repetidos de metanol (4 x 100 mL). El filtrado se evaporó para proporcionar el producto crudo (10,2 g) que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 4% en cloroformo como eluyente para proporcionar 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de metilo (5,5 g) como un sólido blanquecino.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H, intercambiable), 8,43 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, intercambiable), 7,80 (s, 1H, intercambiable), 7,73 (d, 1H, $J = 6,84$ Hz), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,84$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 7,56$ Hz), 6,84 (bs, 2H), 5,38 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,79 (d, 2H, $J = 5,64$ Hz), 3,56 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H, $J = 7,28, 14,4$ Hz), 2,72 (dd, 1H, $J = 6,56, 14,68$ Hz);

MS: m/z 421,2 ($M+1$).

El producto anterior se resolvió en sus dos enantiómeros mediante SFC quiral (columna: YMC celulosa-SB quiral (250 x 4,6) mm 5 μ , fase móvil 'A': DEA al 0,1% en hexano:etanol (80:20), flujo: 1,0 mL/min).

25 Ejemplo 59a: (-) 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de metilo.

El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H, intercambiable), 8,42 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz, intercambiable), 7,80 (s, 1H, intercambiable), 7,73 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 5,38 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,79 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,56 (s, 3H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H);

30 MS: m/z 421,2 ($M+1$); $[\alpha]_D^{28} = -37,19$ (MeOH, $c = 0,406$).

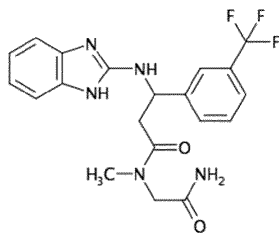
Ejemplo 59b: (+) 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]acetato de metilo.

El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna.

35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 8,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 5,38 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,80 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,56 (s, 3H), 2,85 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H);

MS: m/z 421,2 (M+1); $[\alpha]_D^{28} = + 36,96$ (MeOH, c = 0,376).

Ejemplo 60: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(carbamoilmetil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

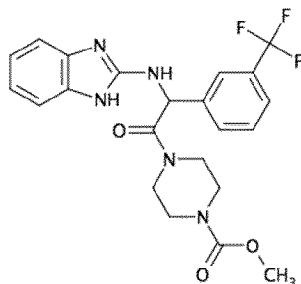


5 A una solución de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo (Ejemplo 57 preparado anteriormente) (0,2 g, 0,46 mmol) en metanol a 0 °C se le añadió amoniaco en metanol (7 N, 1,5 mL, 3,75 mmol) y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se evaporó para proporcionar el producto crudo. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando metanol al 5% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto del título (0,115 g) como un sólido blanquecino.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,75 (t, 1H, 7,2 Hz), 7,58 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,11 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 7,03 (s, 1H), 6,87 (dd, 2H, J = 3,2 Hz, 5,2 Hz), 5,37 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,05 - 4,01 (m, 0,5 H), 3,91 - 3,75 (m, 1,5H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,05 - 32,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H);

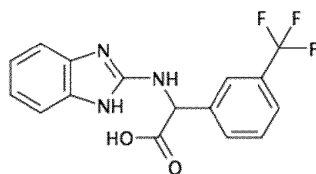
MS: m/z 420,2 (M+1).

Ejemplo 61: 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil} piperazina-1-carboxilato de metilo.



15

Etapla 1: Preparación de ácido 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acético.

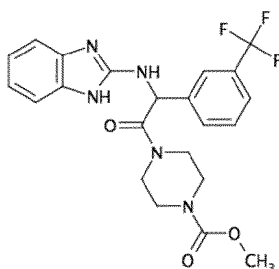


20

A una solución de 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (del Ejemplo 24, Etapa 2), (0,3 g, 0,86 mmol) en THF (2 mL) se le añadió una solución de LiOH.5H₂O (43 mg, 1,03 mmol) en agua (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó (pH 5) con HCl 1,5 N. El sólido formado se filtró y se secó. El producto crudo se trituró con diclorometano:hexano (1:3), se filtró, se secó para proporcionar el producto del título como un sólido blanquecino (250 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 y D₂O) δ 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,76 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,72 Hz) 7,25 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,64 (d, 1H, J = 6,32 Hz).

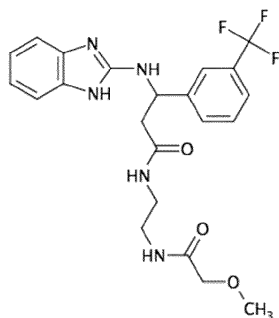
25 Ejemplo 61, Etapa 2: Preparación de 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}piperazina-1-carboxilato de metilo.



A una solución de ácido 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acético (de la Etapa 1), (200 mg, 0,6 mmol), en diclorometano (2 mL) se le añadió trietilamina (91 mg, 0,9 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Luego se añadieron EDC.HCl (126 mg, 0,66 mmol) y HBTU (249 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-carboxilato de metilpiperazina (86 mg, 0,6 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El producto crudo se filtró a través de una almohadilla de Celite, se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título (15 mg) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, 3H, J = 10,68 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,48), 7,67 (t, 1H, J = 6,56) 7,17 (bs, 1H), 6,89 (bs, 2H), 6,14 (d, 1H, J = 8,80), 3,61 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,43 (m, 2H), 3,05 (m, 2H); LCMS: m/z 462,2 (M+1).

Ejemplo 62: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2-metoxiacetamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

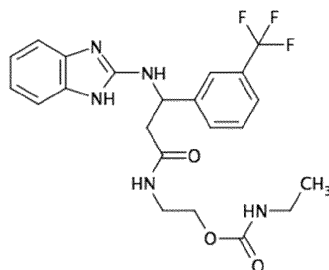


El 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (del Ejemplo 1, Etapa 5), se convirtió en ácido 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico por el método descrito para el Ejemplo 61, Etapa 1. A una solución del ácido 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico resultante, (0,25 g, 0,71 mmol), PyBOP (0,45 g, 0,86 mmol) y trietilamina (0,2 mL, d = 0,72 g/mL, 1,4 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se le añadió (2-aminoetil)carbamato de etilo (0,095 g, 0,71 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 mL), se lavó con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto crudo (0,35 g). Esto se purificó por HPLC preparativa. La fracción de producto deseada, obtenida a partir de HPLC preparativa se concentró al vacío hasta (0,04 g) como una goma incolora, como la sal del ácido trifluoroacético.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (bs, 2H), 9,63 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,00 (bs, 1H), 5,35 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,94 (q, 2H, J = 6,68 Hz), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,85 (d, 2H, J = 6,56 Hz), 1,12 (t, 3H, J = 7,04 Hz);

MS: m/z 464,2 (M+1).

Ejemplo 63: 2-[3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido]N-etilcarbamato de etilo.



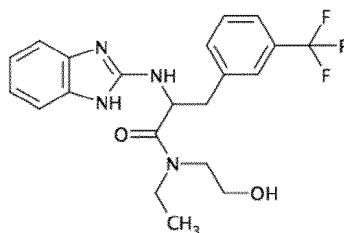
A una solución de ácido 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (preparado como en el Ejemplo 62), (0,5 g, 1,4 mmol), PyBOP (0,89 g, 1,7 mmol) y trietilamina (0,8 mL, d = 0,72 g/mL, 5,6 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0 °C se le añadió (2-aminoetil)carbamato de etilo, 2,2,2-trifluoroacetato y se dejó calentar a

temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con agua (30 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para proporcionar el producto crudo (0,55 g). Esto se purificó por HPLC preparativa. La fracción de producto deseada, obtenida de HPLC preparativa, se concentró al vacío para proporcionar el producto del título como una sal de ácido trifluoroacético (0,07 g) como una goma incolora.

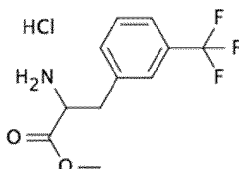
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (bs, 2H), 9,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,20 (t, 1H, $J = 5, 2$ Hz), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 5,38 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,84 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

MS: m/z 464,2 ($M+1$).

10 Ejemplo 64: 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.



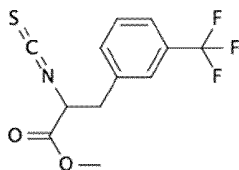
Etapa 1: Preparación de clorhidrato de 2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo.



15 A una solución bien agitada de ácido 2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico comercial (2,5 g, 11 mmol), en metanol (50 mL) se le añadió cloruro de tionilo (2,0 mL, 27 mmol) a 0°C y luego a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter dietílico (3 x 20 mL) para proporcionar el compuesto del título como sal clorhidrato como un sólido blanco (2,5 g).

MS: m/z 248 ($M+1$).

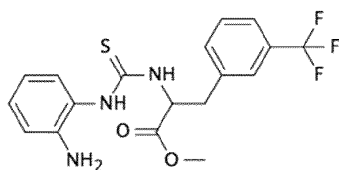
Etapa 2: Preparación de 2-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo.



20 A una suspensión de clorhidrato de 2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 1), (1,5 g, 0,61 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añadió tiofosgeno (0,7 mL, 0,91 mmol) a 0°C seguido de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para proporcionar 2-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (1,5 g) como una goma amarilla.

MS: m/z 289,9 ($M+1$).

Etapa 3: Preparación de 2-[(2-aminofenil)carbamoil]amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo.

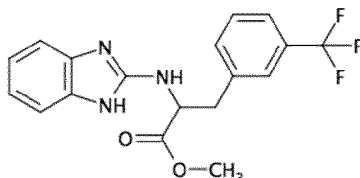


30 Una mezcla de 2-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 2), (1,2 g, 4,1 mmol) y 1,2-fenilendiamina (0,56 g, 5,0 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla

de reacción se concentró, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120; cloroformo/metanol 1:0,03) para producir el producto deseado 2-[[2-(aminofenil)carbamotioil]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo como una goma amarilla (1 g).

MS: m/z 398,2 (M+1).

- 5 Etapa 4: Preparación de 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo.

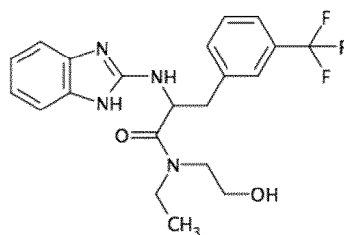


- 10 A una solución de 2-[[2-(aminofenil)carbamotioil]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 3), (0,3 g, 0,73 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió ácido yodoacético (0,14 g, 0,73 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto del título (0,15 g) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 4,76 (dd, 1H, J = 5,20, 9,20 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,54 (dd, 1H, 5,20, 14,40 Hz), 3,31 - 3,25 (m, 1H);

MS: m/z 364 (M+1).

- 15 Ejemplo 64, Etapa 5: Preparación de 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

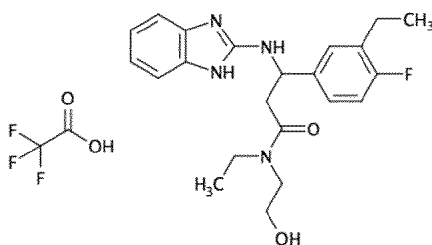


Una solución de 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (de la Etapa 4), (0,2 g, 0,55 mmol), 2-(etilamino)etan-1-ol (0,15 g, 1,7 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se irradió en un horno microondas a 120 °C durante 3 h. El crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto del título (65 mg).

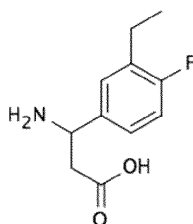
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,14 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 3H);

MS: m/z 421,2 (M+1).

Ejemplo 65: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)propanamida; ácido trifluoroacético.



- 25 Preparación de ácido 3-amino-3-(3-etil-4-fluorofenil)propanoico

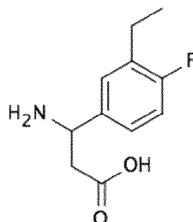


- 5 Una mezcla de ácido malónico (8,65 g, 83 mmol), formiato de amonio (10,5 g, 166,0 mmol) y 3-etil-4-fluorobenzaldehído (que puede prepararse mediante el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2001, vol. 44, páginas 3302-3310), (11,5 g, 76,0 mmol) en etanol (35 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se diluyó con acetona (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró y se secó para proporcionar el producto del título (3,0 g) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,37 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 10,0$ Hz), 4,25 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,60 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,35 (t, 2H, $J = 9,6$ Hz), 1,17 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz);

MS: m/z 212,2 ($M+1$).

- 10 Etapa 2: Preparación de ácido 3-[[terc-butoxi]carbonil]amino-3-(3-etil-4-fluorofenil)propanoico.

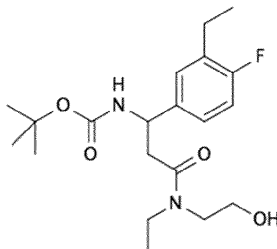


- 15 A una solución agitada de ácido 3-amino-3-(3-etil-4-fluorofenil)propanoico (de la Etapa 1), (0,5 g, 2,4 mmol) en *t*-butanol (10 mL) se le añadió solución de hidróxido de sodio 2 N (2,4 mL, 5,0 mmol) luego, después de 15 minutos, se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,55 mL, 2,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se acidificó con una solución acuosa saturada de ácido cítrico (aproximadamente 10 mL, pH: 1-2). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL), los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto del título (0,5 g) como un sólido blanco. Esto fue llevado a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,06 (bs, 1H, -COOH, intercambiable), 7,42 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, -NH, intercambiable), 7,22 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,15 (s, 1H), 7,06 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,85 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,17 (s, 1H), 2,57 (q, 3H, $J = 8,0$ Hz), 1,35 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz);

MS: m/z 212,2 ($M+1$, pérdida de Boc).

Etapa 3: Preparación de *N*-{2-[etil(2-hidroxietil)carbamoil]-1-(3-etil-4-fluorofenil)etil}carbamato de terc-butilo.

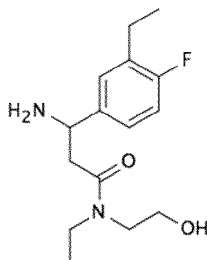


- 25
- 30 A una solución agitada de ácido 3-[[terc-butoxi]carbonil]amino-3-(3-etil-4-fluorofenil)propanoico (de la Etapa 2), (1,5 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió di-isopropil etil amina (3,11 g, 24,0 mmol) seguido de 2-(etilamino)etanol (0,644 g, 7,0 mmol), luego se añadió reactivo BOP (3,2 g, 7,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 125 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,9 g) como una goma amarilla. Esto se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Grace y 24,0 g de cartucho de sílice ultrarrápido preempacado), la fracción del producto se eluyó usando acetato de etilo al 25-35% en hexano para proporcionar el producto del título (1,5 g) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,31 (q, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,92 (bs, 1H), 4,81 (bs, 1H), 3,42 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz) 3,36 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 3,29 - 3,22 (m, 4H) 2,97 (q, 1H, $J = 5,2$ Hz), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,59 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz) 1,35 (s, 9H), 1,15 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 0,95 (tt, 3H, $J = 6,8, 7,2$ Hz);

5 MS: m/z 383,2 (M+1).

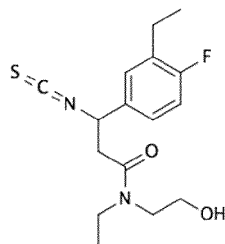
Etapa 4: Preparación de 3-amino-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida



10 A una solución agitada de N-{2-[etil (2-hidroxi-etil)carbamoil]-1-(3-etil-4-fluorofenil)etil}carbamoato de terc-butilo (de la Etapa 3), (2 g, 5,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en diclorometano (50 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,8 g, 16,0 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,4 g) como una goma amarilla. Esto fue llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: m/z 283,2 (M+1).

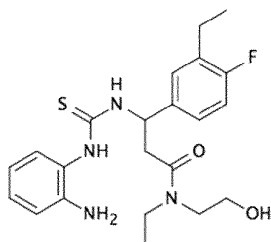
Etapa 5: Preparación de N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-3-isotiocianatoanato-propanamida.



15 A una solución agitada de 3-amino-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida (de la Etapa 4), (1,4 g, 5,0 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añadió tiofosgeno (1,425 g, 12,0 mmol) a 0 °C y luego, después de 30 minutos, se le agregó solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 125 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) como un líquido amarillo. Esto podría llevarse a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,02 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,45 - 5,23 (m, 1H), 4,33 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,67 - 3,34 (m, 5H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,78 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 2,69 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J = 4,0$ Hz), 1,13 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

25 Etapa 6: Preparación de 3-[[2-(2-aminofenil)carbamoil]amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida.

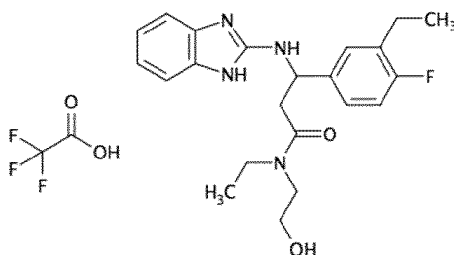


30 Una solución agitada de N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-3-isotiocianato-propanamida (de la Etapa 5), (1,5 g, 5,0 mmol) y benceno-1,2-diamina (0,5 g, 5,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en diclorometano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (35 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 150 mL). La capa orgánica combinada se

lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanquecino. Se purificó por Grace (usando 12,0 g de cartucho ultrarrápido preempacado), la fracción del producto se eluyó con acetato de etilo al 90-100% en hexano para proporcionar el producto del título (1,5 g) como un sólido blanquecino.

5 MS: m/z 433,2 (M+1).

Ejemplo 65, Etapa 7: Preparación 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida; ácido trifluoroacético.



10 A una solución agitada de 3-[(2-aminofenil)carbamotioil]amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida (de la Etapa 6), (1,5 g, 3,47 mmol) en metanol (50 mL) se le añadió ácido yodoacético (0,81 g, 4,35 mmol) y se calentó a 65 °C durante 5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar una goma amarilla. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Grace y un cartucho de sílice ultrarrápido preempacado de 40 g) se eluyó usando metanol al 3-4% en cloroformo para proporcionar el producto del título (1,2 g) como un sólido blanquecino. El producto anterior contiene

15 ácido yodoacético, por lo que se disolvió en diclorometano (3 x 100 mL) y se lavó con una solución saturada de hidróxido de sodio (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (1,0 g) como un sólido blanquecino. Esto se purificó adicionalmente mediante el método HPLC-TFA preparativa. Después de la separación por HPLC preparativa, la fracción del producto se concentró para proporcionar el producto deseado (0,370 g) como un sólido blanquecino.

20 RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 - 7,36 (m, 3H), 7,24 (q, 2H, J = 3,2 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 5,48 (q, 1H, J = 4,0 Hz), 3,83 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,74 (s, 1H), 3,36 - 3,56 (m, 5H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,68 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,09 (tt, 3H, J = 7,2,7,2 Hz);

MS: m/z 399,2 (M+1).

25 El producto anterior se separó en sus dos enantiómeros por HPLC quiral SFC. Información del método: Columna: YMC Celulosa SB, codisolvente: amoníaco 20 mM en IPA, volumen de inyección: 5 mL, pocillo de muestra: P2: 4B, temperatura de la columna: 27,7 °C, caudal de CO₂: 2,1 mL, caudal de codisolvente: 0,9 mL, porcentaje de codisolvente: 30, flujo total: 3 mL.

Ejemplo 65a: (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida; ácido trifluoroacético

30 El enantiómero (-) fue el primero en eluir de la columna, como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 9,6), 5,47 (dd, 1H, J = 3,9, 8,84 Hz), 3,81 (q, 1H, J = 5,64 Hz), 3,73 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 3,59 - 3,38 (m, 5H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,69 (q, 2H, J = 7,52 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,56 Hz), 1,08 (tt, 3H, J = 7,06, 7,12 Hz);

MS: m/z 399,2 (M+1).

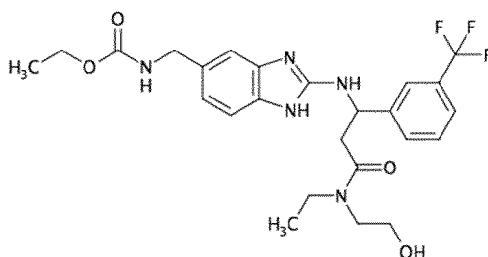
35 Ejemplo 65b: (+) Preparación 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida; ácido trifluoroacético

El enantiómero (+) fue el segundo en eluir de la columna, como un sólido blanquecino.

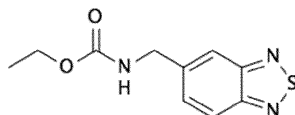
40 RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,47 (t, 1H, J = 7,68), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,24 - 7,23 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 9,4 Hz), 5,47 (d, 1H, J = 5,44 Hz), 3,77 (dd, 2H, J = 5,24, 11,36 Hz), 3,39 - 3,38 (m, 5H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,69 (q, 2H, J = 7,48 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,52 Hz), 1,08 (tt, 3H, J = 7,08, 7,08 Hz);

MS: m/z 399,2 (M+1).

Ejemplo 66: Preparación de N-[(2-[(2-[etil(2-hidroxietyl)carbamotioil]-1-[3-(trifluorometil)p-fenil]etil]amino)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato de etilo.



Etapa 1: Preparación de N-(2,1,3-benzotiazol-5-ilmetil)carbamato de etilo.

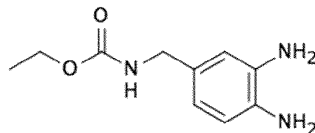


5 A una solución enfriada con hielo (0 °C) de 2,1,3-benzotiazol-5-ilmetanamina (7,0 g, 42 mmol) (que se puede preparar como se describe en Alantos Pharmaceuticals, Inc., patente: US2006/173183 A1, página/columna de la página 111-112) bajo atmósfera de nitrógeno en diclorometano seco (100 mL) se le añadió trietilamina (14,8 mL, 106,0 mmol). Después de 15 min, se añadió cloroformiato de etilo (6,0 mL, 64,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo usando diclorometano (4 x 200 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,63 (q, 1H, J = 1,6 Hz), 4,38 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 4,02 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 6,8 Hz);

MS: m/z 238,3 (M+1).

15 Etapa 2: Preparación de N-[(3,4-diaminofenil)metil]carbamato de etilo.

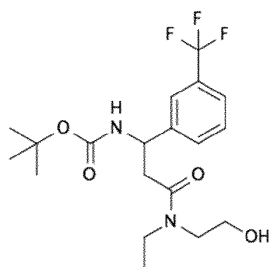


20 A una solución agitada de N-(2,1,3-benzotiazol-5-ilmetil)carbamato de etilo (de la Etapa 1), (4,0 g, 17 mmol) en metanol seco (500 mL) se le añadió Ni Raney (2,88 g, 34,0 mmol, 100% p/p, después de lavar cinco veces con metanol) y se hidrogenó a presión de globo a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol (1.000 mL). El filtrado combinado se concentró para proporcionar el producto del título (3,0 g) como un sólido marrón.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (bs, 1H), 6,41 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,98 (t, 2H, J = 6,8 Hz, intercambiable), 3,93 (t, 2H, J = 8,8 Hz, intercambiable), 1,15 (t, 3H, J = 7,2 Hz);

MS: m/z 210,2 (M+1).

25 Etapa 3: Preparación de N-{2-[etil(2-hidroxietil)carbamoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}carbamato de terc-butilo.



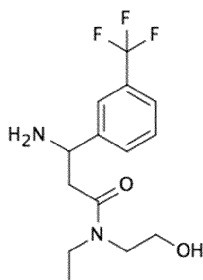
30 A una solución enfriada con hielo (0 °C) de ácido 3-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (de la Etapa 2), (1,0 g, 3 mmol) y 2-(etilamino)etanol (0,44 mL, 5,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en tetrahidrofurano seco se le añadió N,N-diisopropil etilamina (2,62 mL, 15,0 mmol). Después de 10 min, se añadió reactivo BOP (1,73 g, 4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se concentró para eliminar el exceso de disolvente, se diluyó con solución acuosa saturada de

5 bicarbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 125 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar una goma amarilla. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Grace y 24,0 g de cartucho de sílice ultrarrápido preempacado), el producto se eluyó usando acetato de etilo al 75-80% en hexano para proporcionar el producto del título (1,2 g) como una goma incolora.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,63 - 7,51 (m, 4H), 7,44 (t, 1H, $J = 13,6$ Hz), 5,02 (bs, 1H), 4,80 (bs, 1H, -OH intercambiable), 3,34 (q, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,94 (tt, 3H, $J = 7,2, 6,8$ Hz);

MS: m/z 405,2 (M+1).

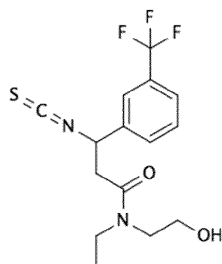
10 Etapa 4: Preparación de 3-amino-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



15 A una solución enfriada con hielo (0 °C) de N-[2-[etil(2-hidroxi-etil)carbamoi]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (de la Etapa 3), (1,0 g, 2,0 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en diclorometano (30 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,38 mL, 5,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 70,36%) como un gel blanco. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: m/z 305,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida.

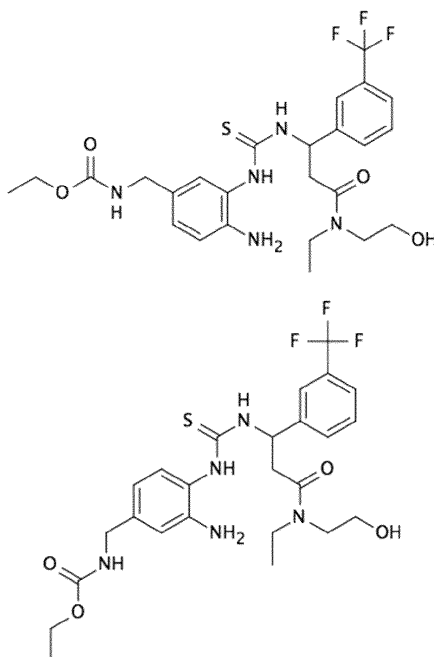


20 A una solución agitada de 3-amino-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (de la Etapa 4), (0,3 g, 1,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en diclorometano (15,0 mL) se le añadió tiosgenio (0,283 g, 2,0 mmol) a 0 °C. Después de 20 min, se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (15 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La masa de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título (0,33 g) como una goma amarilla. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 - 7,47 (m, 4H), 5,52 (tt, 1H, $J = 3,2, 4,0$ Hz), 3,80 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,57 - 3,06 (m, 6H), 2,86 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 1,12 (tt, 3H, $J = 7,2, 7,2$ Hz);

MS: m/z 347,2 (M+1).

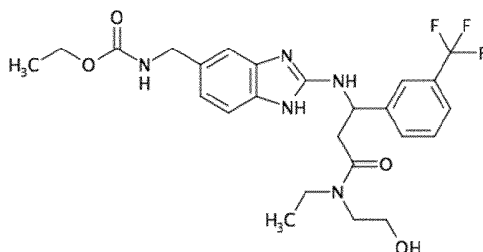
30 Etapa 6: Preparación de N-({4-amino-3-[(2-etil(2-hidroxi-etil)carbamoi]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamotioil)amino}fenil)metil]carbamato de etilo y N-({3-amino-4-[(2-etil(2-hidroxi-etil)carbamoi]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]carbamotioil)amino}fenil)metil]carbamatos de etilo.



5 Una solución agitada de N-[(3,4-diaminofenil)metil]carbamato de etilo (de la Etapa 2), (0,103 g, 5 mmol) y N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-isotiocianato-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (de la Etapa 5), (0,17 g, 5,0 mmol) en diclorometano (15 mL) se agitó a TA durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar una mezcla de los productos del título (0,27 g, en una relación de aproximadamente 8:2) como una goma marrón. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS: m/z 556,2 (M+1).

10 Ejemplo 66, Etapa 7: Preparación de N-[[2-({2-[etil(2-hidroxietyl)carbamoi]l}-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil} amino)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato de etilo.

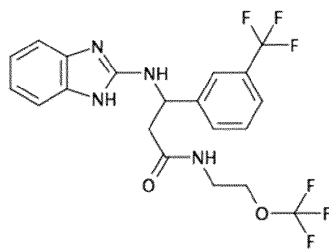


15 A una solución agitada de la mezcla de productos de la Etapa 6 (0,27 g, 0,49 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en metanol (30 mL) se le añadió ácido yodoacético (0,127 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con diclorometano (4 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto del título crudo (0,15 g). Esto se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Grace y 24,0 g de cartucho de sílice ultrarrápido preempacado) eluido con acetato de etilo y hexano 1:1 para proporcionar (0,12 g) como una goma amarilla. Esto se purificó adicionalmente por el método de HPLC-TFA preparativa para proporcionar el compuesto del título (0,069 g, 23,62%) como un sólido blanquecino.

20 RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,85 (q, 2H J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,60 (q, 1H, J = 4,0 Hz), 4,41 (s, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 3,81 (q, 1H, J = 5,6 Hz), 3,73 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,62 - 3,38 (m, 5H), 3,09 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,09 (tt, 3H, J = 7,2, 7,2 Hz);

25 MS: m/z 522,2 (M+1).

Ejemplo 67: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-(trifluorometoxi)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

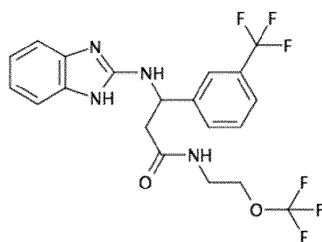
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (bs, 1H, intercambiable), 8,25 (t, J = 5,60 Hz, 1H, intercambiable), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,40 Hz, 1H, intercambiable), 7,10 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,38 (q, J = 7,20 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 5,60 Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 7,20, 14,40 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 6,40, 14,40 Hz, 1H);

MS: m/z 461,2 (M+1).

- 10 Los enantiómeros del ejemplo anterior se separaron por cromatografía quiral. Columna: YMC Celulosa C; codisolvente: amoníaco 20 mM en IPA; porcentaje de codisolvente: 30; flujo total: 3 mL/min; contrapresión: 100 bar.

Ejemplo 67a: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 1)

El isómero 1, se eluyó de la columna a los 1,31 minutos.

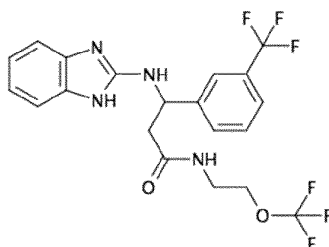


- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,85 (s, 1H, intercambiable), 8,25 (t, J = 5,60 Hz, 1H, intercambiable), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,80 Hz, 1H, intercambiable), 7,10 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,38 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 4,80 Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 6,80, 14,40 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 3,20, 12,60 Hz, 1H);

MS: m/z 461,2 (M+1).

- 20 Ejemplo 67b: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 2)

El isómero 2, se eluyó de la columna a los 2,92 minutos.



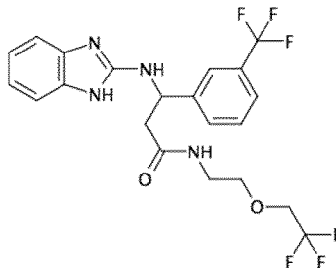
- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,84 (s, 1H, intercambiable), 8,25 (t, J = 6,00 Hz, 1H, intercambiable), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,80 Hz, 1H, intercambiable), 7,10 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 5,38 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 4,80 Hz, 2H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 6,80, 14,40 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 2,00, 13,40 Hz, 1H);

MS: m/z 461,2 (M+1).

Ejemplo 68: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

- 30 El ejemplo del título se prepara por el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-(2,2,2-

trifluoroetoxi)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.



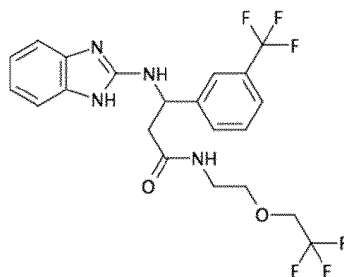
5 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,88 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,92 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,42 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 5,56 (q, J = 4,56 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 9,68, 14,58 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 5,00, 14,60 Hz, 1H);

MS: m/z 475,1 (M+1).

Los enantiómeros del ejemplo anterior se separaron por cromatografía quiral. Columna: YMC Celulosa C; fase móvil: CO_2 : amoníaco 20 mM en IPA (codisolvente); porcentaje de codisolvente: 40; flujo total: 4 mL/min; contrapresión: 100 bar.

10 Ejemplo 68a: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 1)

El isómero 1, se eluyó de la columna a los 0,92 minutos.

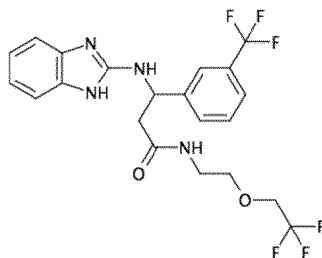


15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 5,54 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 9,60, 14,60 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,20, 14,40 Hz, 1H);

MS: m/z 475,1 (M+1).

Ejemplo 68b: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 2)

20 El isómero 2, se eluyó de la columna a los 1,42 minutos.



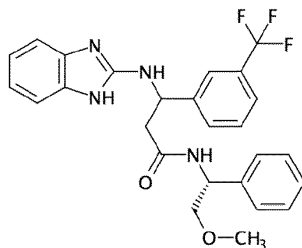
25 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 5,54 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 10,00, 14,60 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 5,20, 14,40 Hz, 1H);

MS: m/z 475,1 (M+1).

Ejemplo 69: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (1R)-2-metoxi-

1-feniletan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

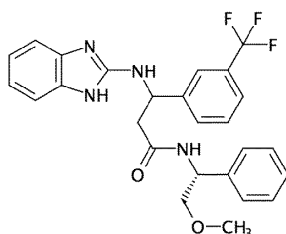


MS: m/z 483 (M+1).

5 Los enantiómeros del ejemplo anterior se separaron por cromatografía quiral. Columna: YMC Celulosa C, codisolvente: amoníaco 20 mM en IPA, porcentaje de codisolvente: 40, flujo total: 4 mL/min, contrapresión: 100 bar.

Ejemplo 69a: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 1)

El isómero 1, se eluyó de la columna a los 1,08 minutos.

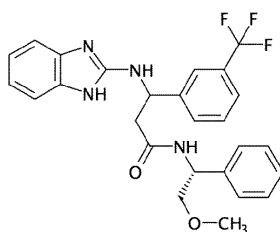


10 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,89 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 3,20, 6,0 Hz, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,21(s, 5H) 5,60 (dd, J = 6,00, 8,8 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 8,0,10,4, Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 4,40,10,4 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 9,2, 14,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 5,60, 14,0 Hz, 1H);

MS: m/z 483 (M+1).

15 Ejemplo 69b: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 2)

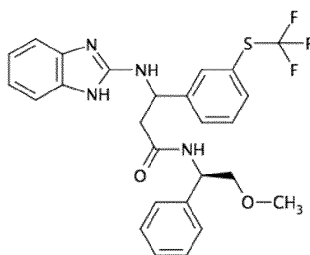
El isómero 2, se eluyó de la columna a los 2,09 minutos.



20 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 2H) 7,10 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 4,40, 10,80 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 4,40, 7,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 8,0,10,4 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 4,8,10,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (dd, J = 10,80,14,4 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 4,40, 14,40 Hz, 1H);

MS: m/z 483 (M+1).

25 Ejemplo 70: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenilo]propanamida



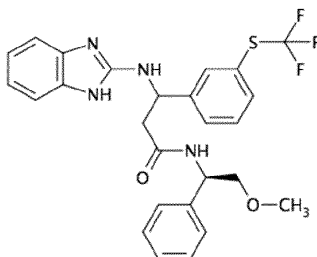
El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-[(trifluorometil)sulfanil]benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y (1R)-2-metoxi-1-feniletan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

5 MS: m/z: 515 (M+1).

Los enantiómeros del ejemplo anterior se separaron por cromatografía quiral. Columna: YMC Celulosa C, codisolvente: amoníaco 20 mM en IPA, porcentaje de codisolvente: 30, flujo total: 3 mL/min, contrapresión: 100 bar.

Ejemplo 70a: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-{3-[(trifluorometil)sulfanil]fenilo}propanamida (isómero 1)

10 El isómero 1, se eluyó de la columna a los 1,95 minutos.

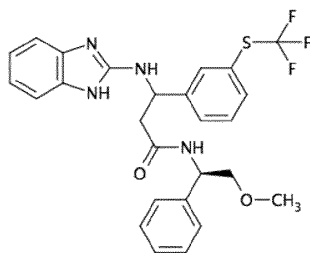


RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,56 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,68 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 5H), 7,19 (d, J = 6,76 Hz, 2H), 5,51 (t, J = 8,28 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 6,92 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 12,84 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 5,24, 14,20 Hz, 1H);

15 MS: m/z: 515 (M+1).

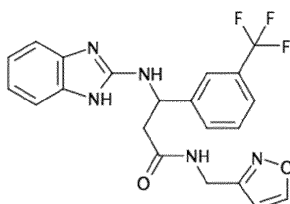
Ejemplo 70b: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-{3-[(trifluorometil)sulfanil]fenilo}propanamida (isómero 2)

El isómero 2 se eluyó de la columna a los 2,63 minutos.



20 MS: m/z: 515 (M+1).

Ejemplo 71: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1,2-oxazol-3-

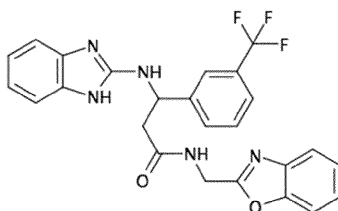
ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 8,33 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 6,24 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 5,55 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 9,60, 14,80 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 5,20, 14,60 Hz, 1H);

5

MS: m/z: 430,1(M+1).

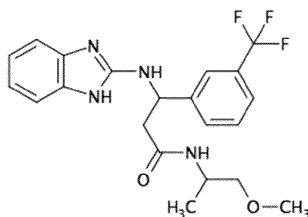
Ejemplo 72: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)p-fenil]propanamida



10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1,3-benzoxazol-2-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z 480,1 (M+1).

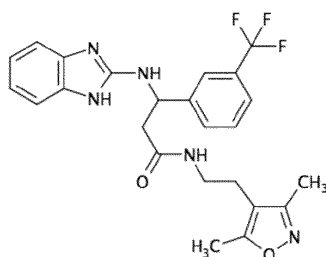
Ejemplo 73: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



15 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1-metoxipropan-2-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z 421 (M+1).

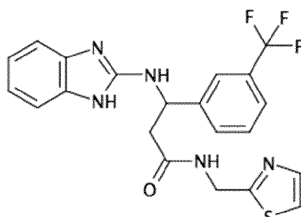
Ejemplo 74: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



20 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z: 472,1 (M+1).

Ejemplo 75: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

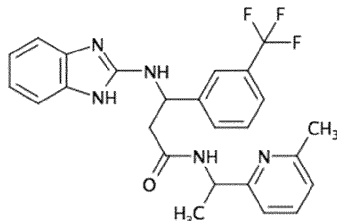


El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1,3-tiazol-2-

ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z: 446,1 (M+1).

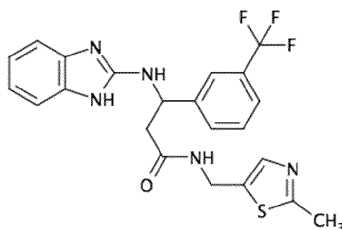
Ejemplo 76: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



- 5 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando 1-(6-metilpiridin-2-il)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z 468,1 (M+1).

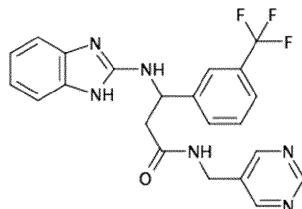
Ejemplo 77: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il) metil]-3-[3-(trifluorometil) fenil]propanamida



- 10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (2-metil-1,3-tiazol-5-il)metanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z: 460 (M+1).

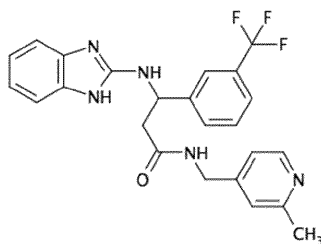
Ejemplo 78: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(pirimidin-5-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



- 15 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando pirimidin-5-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z 441,2 (M+1).

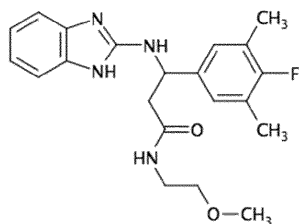
Ejemplo 79: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metilpiridin-4-il) metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



- 20 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapa 6) pero usando (2-metilpiridin-4-il) metanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina.

MS: m/z: 454 (M+1).

Ejemplo 80: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-(2-metoxietil)propanamida

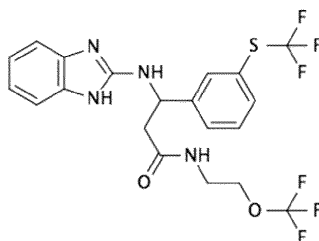


El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 4-fluoro-3,5-dimetilbenzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietano-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (q, J = 2,40 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 5,30 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 10,00, 14,40 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,20, 14,40 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H); 2,24 (s, 3H);

MS: m/z 385,2 (M+1).

Ejemplo 81: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-{3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}propanamida

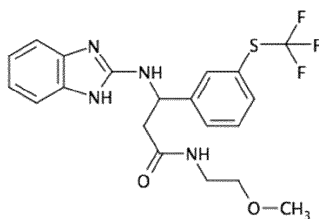


- 10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-[(trifluorometil) sulfanil]benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-(trifluorometoxi)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 5,52 (q, J = 5,60 Hz, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 9,60, 14,80 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,60, 14,80 Hz, 1H);

MS: m/z 493,1 (M+1).

Ejemplo 82: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-{3-[(trifluorometil) sulfanil]fenil} propanamida

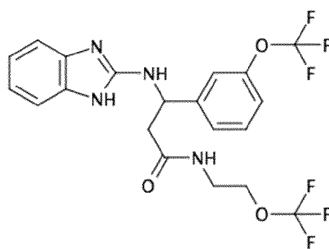


- 20 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-[(trifluorometil)sulfanil]benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietano-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 5,51 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 9,60, 14,60 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 5,20, 14,80 Hz, 1H);

MS: m/z 439,2 (M+1).

Ejemplo 83: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida

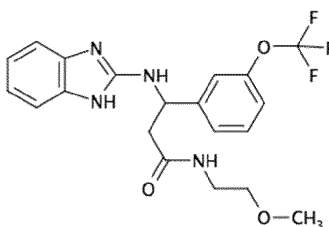


El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-(trifluorometoxi)etan-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4): δ 8,00 (d, $J = 7,60$ Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,72 - 7,69 (m, 3H), 5,97 (q, $J = 5,20$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 5,20$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 5,20$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 10,00, 14,60$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 5,20, 14,80$ Hz, 1H);

MS: m/z 477,1 (M+1).

Ejemplo 84: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida

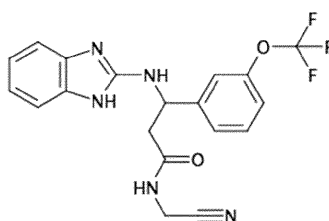


- 10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietano-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4): δ 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,41 (q, $J = 3,20$ Hz, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 3H), 5,49 (q, $J = 5,20$ Hz, 1H), 3,33 - 3,47 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 9,60, 14,60$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 4,80, 14,60$ Hz, 1H);

MS: m/z 423,2 (M+1).

Ejemplo 85: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida

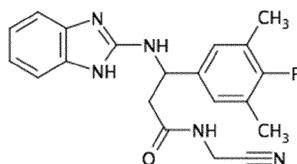


- 20 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-aminoacetronitrilo en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4): δ 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 2,80, 6,0$ Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 5,54 (dd, $J = 5,20, 9,6$ Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,24 (dd, $J = 9,60, 15,00$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 5,20, 14,80$ Hz, 1H);

- 25 MS: m/z : 404 (M+1).

Ejemplo 86: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)propanamida

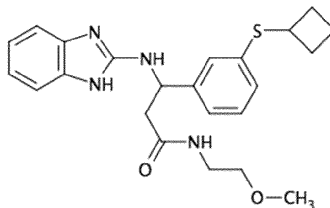


El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 4-fluoro-3,5-dimetilbenzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-aminoacetoniitrilo en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

5 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4): δ 7,40 (dd, $J = 3,20, 6,00$ Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 4H), 5,34 (dd, $J = 5,20, 9,40$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 17,60$ Hz, 2H), 3,16 (dd, $J = 9,60, 14,60$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 5,60, 14,80$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H);

MS: m/z 366,1 (M+1).

Ejemplo 87: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(ciclobutilsulfanil)fenil]-N-(2-metoxietil)propanamida

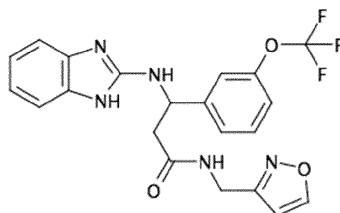


10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(ciclobutilsulfanil)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietano-1-amina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

15 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH-d_4) δ 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, 2H, $J = 4,80$ Hz), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,41 (q, 1H, $J = 10, 4,8$ Hz), 3,98 (q, 1H, $J = 13,2, 6$ Hz), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H, $J = 3,6$ Hz), 2,51 (s, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 4H);

MS: m/z 425,10 (M+1).

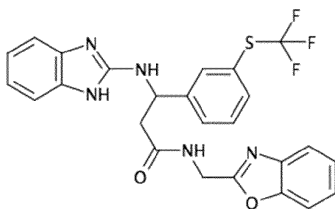
Ejemplo 88: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida



20 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 1,2-oxazol-3-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

MS: m/z : 446,1 (M+1).

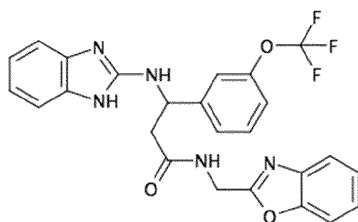
Ejemplo 89: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-((trifluorometil)sulfanil)fenil]propanamida



25 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-[(trifluorometil)sulfanil]benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 1,3-benzoxazol-2-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

MS: m/z 512,1 (M+1).

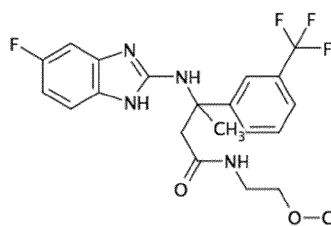
30 Ejemplo 90: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida



El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 1 a 6) pero usando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído en lugar de 3-(trifluorometil)benzaldehído (Etapa 1) y 1,3-benzoxazol-2-ilmetanamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina Etapa 6).

5 MS: m/z 496,1 (M+1).

Ejemplo 91: 3-[(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida



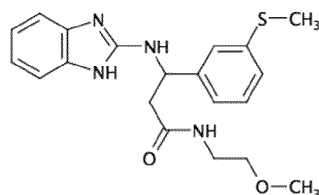
El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 1 (Etapas 2 a 6) pero usando ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]butanoico en lugar de ácido 3-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoico (Etapa 2) y 4-fluorobenceno-1,2-diamina en lugar de 2-(metilsulfanil)etan-1-amina (Etapa 6).

10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (s, 1H), 7,68 (t, J = 4,40 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 1H intercambiable), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 3,32 - 3,13 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,79 (q, J = 14,00 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H);

15 MS: m/z 439,1 (M+1).

Ejemplo 92: 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(metilsulfanil)fenil]propanamida

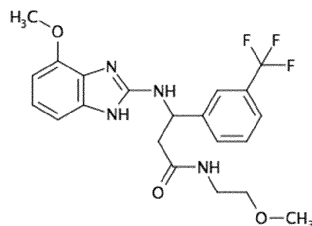


El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 65 (Etapas 1 a 7) pero usando 3-(metilsulfanil)benzaldehído en lugar de 3-etil-4-fluoro-benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietan-1-amina en lugar de 2-(etilamino)etanol (Etapa 3).

20 RMN de ^1H (400 MHz, AcOH- d_4): δ 7,40 (t, J = 5,60 Hz, 3H), 7,30 - 7,23 (m, 5H), 5,39 (dd, J = 5,20, 9,80 Hz, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,36 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 10,00, 14,40 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 5,20, 14,40 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H);

MS: m/z 385,1 (M+1).

25 Ejemplo 93: 3-[(4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



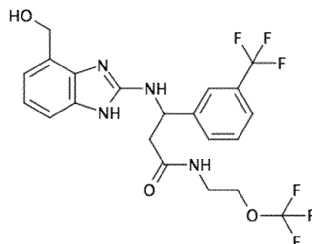
El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 65 (Etapas 1 a 7) pero usando 3-

(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 3-etil-4-fluoro-benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietan-1-amina en lugar de 2-(etilamino)etanol (Etapa 3) y 3-metoxibenceno-1,2-diamina en lugar de benceno-1,2-diamina (Etapa 6).

5 RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 5,20, 9,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,46 - 3,34 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 9,60, 14,40 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 5,60, 14,60 Hz, 1H);

MS: m/z 437 (M+1).

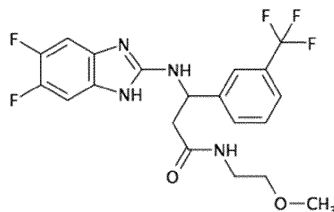
Ejemplo 94: 3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



10 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 65 (Etapas 1 a 7) pero usando 3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 3-etil-4-fluoro-benzaldehído (Etapa 1) y 2-(trifluorometoxi)etan-1-amina en lugar de 2-(etilamino)etanol (Etapa 3) y (2,3-diaminofenil)metanol en lugar de benceno-1,2-diamina (Etapa 6).

MS: m/z: 491,1 (M+1).

Ejemplo 95: 3-[(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

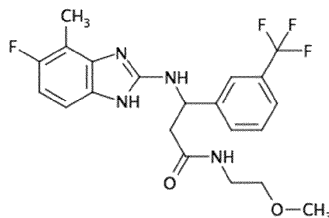


15 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 65 (Etapas 1 a 7) pero usando 3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 3-etil-4-fluoro-benzaldehído (Etapa 1) y 2-metoxietan-1-amina en lugar de 2-(etilamino)etanol (Etapa 3) y 4,5-difluorobenceno-1,2-diamina en lugar de benceno-1,2-diamina (Etapa 6).

20 RMN de ¹H (400 MHz, AcOH-d₄): δ 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 5,51 (q, J = 5,20 Hz, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 9,60, 14,40 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 5,20, 14,60 Hz, 1H);

MS: m/z 443,2 (M+1).

Ejemplo 96: 3-[(5-fluoro-4-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida



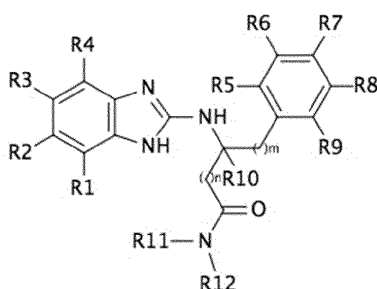
25 El ejemplo del título se prepara mediante el método descrito para el Ejemplo 65 (Etapas 1 a 7) pero usando 3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 3-etil-4-fluoro-benzaldehído (paso 1) y 2-metoxietan-1-amina en lugar de 2-(etilamino)etanol (Etapa 3) y 4-fluoro-3-metilbenceno-1,2-diamina en lugar de benceno-1,2-diamina (Etapa 6).

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ y D₂O): δ 10,90 (s, 1H, intercambiable), 8,04 (d, J = 12,28 Hz, 1H intercambiable), 7,81 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,68 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,54 (s, 1H, intercambiable), 6,86 (dd, J = 4,88, 8,28 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 3,48 - 3,10 (m, 7H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,24 (s, 3H);

MS: m/z 439,1 (M+1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

5 n es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2;

10 R1-R4 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b son independientemente un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-O-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-O-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-CN, C(=O)-NH-alquil C₁₋₆-OH, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquil C₁₋₆-CN, SO₂-alquil C₁₋₆-OH, y SO₂-alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂;

15 R5-R9 son independientemente un grupo seleccionado de H, halógeno, CH₂F, CHF₂, CF₃, CN, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, OH, alcoxi C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, SCF₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, O-cicloalquilo C₃₋₇, S-cicloalquilo C₃₋₇;

R10 es un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₄;

20 R11 es un grupo seleccionado de alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilenos C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo, y en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un halógeno, tal como F; alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-CN; alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén-fenilo C₁₋₆, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-Rⁱ, en el que Rⁱ es un cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; y alquilén C₁₋₆-R^k, en el que R^k es un fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, OH y alquilén C₁₋₆-OH; R12 es un grupo seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-CN y alquilén C₁₋₆-CF₃; o

35 R11 y R12 junto con el nitrógeno al que R11 y R12 están unidos forman un heterociclo alifático monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que el heterociclo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆; oxo; OH; alquilén C₁₋₆-OH; C(=O)-alquilo C₁₋₆; C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; SO₂-alquilo C₁₋₆; NR^k R^l, en el que R^k y R^l son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; y alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ son independientemente un grupo seleccionado de H y alquilo C₁₋₆; o

40 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que m es 0.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que n es 0 o 1.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R1 se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alquilén C₁₋₆-OH.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que R2 se selecciona de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que R2 se selecciona de H, F y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R3 se selecciona de H, halógeno y alquilén C₁₋₆-NR^aR^b, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-OH, alcoxi C₁₋₆, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-alcoxi C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆, C(=O)-N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂-alquilo C₁₋₆.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que R3 se selecciona de H, F y CH₂-NH-C(=O)-O-CH₂CH₃.
15. 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R4 se selecciona de H y alquilenó-C₁₋₆-OH.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que R5 se selecciona de H.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que R6 se selecciona de H, halógeno, CF₃, OCF₃, SCF₃, S-alquilo C₁₋₆, S-cicloalquilo C₃₋₇ y alquilo C₁₋₆.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que R7 se selecciona de H, halógeno y alquilo C₁₋₆.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el que R8 se selecciona de H, halógeno, CF₃ y alquilo C₁₋₆.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en el que R9 se selecciona de H.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en el que R10 se selecciona de H y CH₃.
25. 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en el que R11 se selecciona de alquilén C₁₋₆-OH; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; en el que el alquilenó C₁₋₆ está sustituido con un fenilo, alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ en el que el alquilo C₁₋₆ está sustituido con un halógeno, alquilén C₁₋₆-S-alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆ CN; alquilén C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-O-C(=O)-NH-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-C(=O)-alquilén C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NH-SO₂-alquilén C₁₋₆-fenilo, alquilén C₁₋₆-NR^cR^d, en el que R^c y R^d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-C(=O)-NR^eR^f, en el que R^e y R^f se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; un heterociclilo, alquilén C₁₋₆-R^g, en el que R^g es un heteroarilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquilén C₁₋₆-R^h, en el que R^h es un heterociclilo.
30. 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en el que R11 se selecciona de CH(CH₃)₂-OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH(CH₃)CH₂OCH₃, CH(Ph)CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCF₃, CH₂CH₂OCH₂CF₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CN, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, CH(CH₃)COOCH₃, CH₂CH₂-O-CO-NH-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-CO-CH₂-O-CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂CH₃, CH₂CH₂-NH-SO₂-CH₂-fenilo, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NH₂, (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₃)₂, CH₂CH₂NHCH₃, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CON(CH₃)₂, CH₂CONH₂, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, CH₂-oxazolilo, CH₂-oxazolilo sustituido con un CH₃, CH₂CH₂-oxazolilo sustituido con dos CH₃, CH₂-imidazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-tiazolilo, CH₂-tiazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-oxetanilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH(CH₃)-piridinilo, CH(CH₃)-piridinilo sustituido con un CH₃, CH₂-piridinilo sustituido con un CH₃, CH₂-pirazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-1,2,4-triazolilo sustituido con un CH₃, CH₂-1,3,4-oxadiazolilo sustituido con un CH₃, CH₂CH₂-pirimidinilo, CH₂-pirimidinilo, CH₂CH₂-piperazinilo, CH₂-benzoxazolilo.
40. 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en el que R12 se selecciona de H y alquilo C₁₋₆, tal como H, CH₃ y CH₂CH₃.
45. 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclilo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo, oxaziridinilo, azetidínulo, diazetidínulo, pirrolidinilo, imidazolidínulo, pirazolidínulo, oxazolidínulo, isoxazolidínulo, tiazolidínulo, isotiazolidínulo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, oxo, OH, alquilén C₁₋₆-OH, C(=O)-alquilo C₁₋₆, C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, NR^kR^l en el que R^k y R^l se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆; alquilén C₁₋₆-NR^mRⁿ, en el que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₆.
- 50.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o 19 en el que R11 y R12 junto con el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 forman un heterociclo alifático mono o bicíclico de 3-7 miembros que contiene el nitrógeno al que están unidos R11 y R12 seleccionados de aziridinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, CH₂-OH y N(CH₃)₂; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH; morfolinilo; piperidinilo, piperidinilo sustituido con un grupo seleccionado de OH; azetidínulo; azetidínulo sustituido con un grupo seleccionado de OH; piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de CH₃, oxo, C(=O)-CH₃, C(=O)-O-CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, CH₂CH₂-N(CH₃)₂; y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]-heptanilo.
- 5 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 seleccionado de:
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 10 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-etanosulfonamidoetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- (-) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 15 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxolan-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(3S)-oxolan-3-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 20 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 4-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoil}-1-metilpiperazin-2-ona,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(fenilmetanosulfonamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
- 25 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxipropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- (-)3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- (+) 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(3-cloro-4-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(dimetilcarbamoil)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 35 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
- N-(2-aminoetil)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
- 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
- 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
- 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,

- (-)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 (+)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(pirrolidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 5 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-hidroxietyl)-N-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(piperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-(morfolin-4-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 10 (+)-1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 1-(azetidin-1-il)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(oxetan-3-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-1-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-2-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona,
 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil}-1,1-dimetilpiperazin-1-ilo,
 15 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (-)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 (+)-2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 20 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 25 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietyl)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-N-[2-(metilamino)etyl]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetilamino)etyl]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (2R)-2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}propanoato de metilo,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 35 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de etilo,
 N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-3-{[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino}-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,

- N-(cianometil)-3-[[4-(2-hidroxietyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-[[4-(2-hidroxietyl)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(cianometil)-N-etil-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-(carbamoilmetil)-N-etil-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-etil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 10 (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 N-etil-3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-[2-(metilsulfanil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 (-) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 15 (+) 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}acetato de metilo,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(carbamoilmetil)-N-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 4-{2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]piperazina-1-carboxilato de metilo,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2-metoxiacetamido)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 N-etilcarbamato de 2-{3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamido}etilo,
 20 2-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-N-(2-hidroxietyl)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-etil-3-(3-etil-4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida, y
 N-[[2-({2-[etil(2-hidroxietyl)carbamoil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]metil]carbamato de
 25 etilo;
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 30 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 1),
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida (Isómero 2),
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (+)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 (-)-3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
 35 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletil]-3-[3-(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida (Isómero 1),

- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(1R)-2-metoxi-1-feniletíl]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida (Isómero 2),
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 5 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1-metoxipropan-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[1-(6-metilpiridin-2-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 10 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(pirimidin-5-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-N-(2-metoxietil)propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
- 15 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(cianometil)-3-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-3-[3-(ciclobutilsulfanil)fenil]-N-(2-metoxietil)propanamida,
- 20 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]propanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida,
- 3-[(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,
- 3-[(1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(metilsulfanil)fenil]propanamida,
- 25 3-[(4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[[4-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]amino]-N-[2-(trifluorometoxi)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida,
- 3-[(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida, y
- 3-[(5-fluoro-4-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)amino]-N-(2-metoxietil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo o excipiente.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección cardíaca en un mamífero, tal como un ser humano.
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para usar en un método para tratar la enfermedad, trastorno o afección cardíaca en el que la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por ejercicio.
- 35