

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 151**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/EP2015/074374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062770**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15784037 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3209660**

54 Título: **1-Ciclohexilo-2-fenilaminobenzimidazoles como inhibidores de MIDH1 para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

23.10.2014 EP 14190067

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

26.03.2021

73 Titular/es:

**DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS
(100.0%)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**REHWINKEL, HARTMUT;
ANLAUF, SONJA;
NGUYEN, DUY;
PANKNIN, OLAF;
BAUSER, MARCUS;
ZIMMERMANN, KATJA;
KAULFUSS, STEFAN;
NEUHAUS, ROLAND;
BLANEY, PAUL MATTHEW y
TOSCHI, GIANNA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 814 151 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

1-Ciclohexilo-2-fenilaminobenzimidazoles como inhibidores de MIDH1 para el tratamiento de tumores

5 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol-2-amina de fórmula general (I) como se describe y define en este documento, a métodos de preparación de dichos compuestos, a compuestos intermedios
 10 útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dicho compuestos y al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular de neoplasias, como agente único o en combinación con otros principios activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H), a métodos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

20 **[0003]** Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) son enzimas clave en el metabolismo celular, que convierten el isocitrato en alfa-cetoglutarato y pertenecen a 2 subgrupos, definidos por la utilización de diferentes receptores de electrones. Dos de ellos, la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 utilizan NADP (+) como receptor de electrones. IDH1 se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas e IDH₂ en las mitocondrias como parte integral del ciclo de TCA, por ejemplo, en la siguiente reacción:



[0004] Ambas enzimas actúan como homodímeros.

30 **[0005]** En una variedad de entidades tumorales, incluyendo glioma, leucemia mieloide aguda (LMA), condrosarcoma, colangiocarcinoma, melanoma, cáncer de próstata, linfoma angioinmunoblástico de células T y otros, IDH1 o IDH₂ están mutados en una posición aminoácido distinta (Balss J. Acta Neuropathol. 2008 Diciembre; 116 (6): 597-602, Mardis ER, N Engl J Med, 2009 10 de septiembre; 361 (11): 1058-66, Amary MF, J Pathol, 2011 Julio; 224 (3): 334-43, Borger DR, Oncologist, 2012; 17 (1): 72-9, Shibata T, Am J Pathol. 2011 Mar; 178 (3): 1395-402, Ghiam AF, Oncogene. 2012 16 de agosto; 31 (33): 3826, Cairns RA, Blood. 23 de febrero de 2012; 119 (8): 1901-3). Esta mutación es siempre heterocigótica y mutuamente exclusiva. La mayoría de estas mutaciones puntuales se han encontrado en posiciones clave en el dominio catalítico de la enzima (coordinación 2-oxoglutarato responsable), por ejemplo, IDH1R100, IDH1R132, IDH1G97 e IDH2R140, IDH2R172 (Dang L., Nature, 10 de diciembre de 2009; 462 (7274): 739-44). En el glioma, más del 70% de todos los glioblastomas no primarios están mutados en IDH1 y en el 92,7% de los tumores mutados en IDH1 la arginina fue reemplazada por una histidina (IDH1R132H). (Hartmann C, Acta Neuropathol. Octubre de 2009; 118 (4): 469-74).

45 **[0006]** La sustitución del aminoácido de tipo salvaje en esos residuos catalíticos conduce a una actividad neomórfica de la enzima, la conversión de alfa-cetoglutarato para R-2-hidroxioglutarato (2-HG). El 2-HG es un desecho metabólico, pero también un oncometabolito y se cree que contribuye a la tumorigénesis (Dang L., Nature, 10 de diciembre de 2009; 462 (7274): 739-44) El 2-HG solo se produce en niveles muy bajos en células normales, pero las células que albergan las mutaciones IDH producen altos niveles de 2-HG. También se han encontrado altas cantidades de 2-HG en tumores con la mutación IDH. También se han descrito mutaciones en IDH en pacientes con otros trastornos con niveles elevados de 2-HG, por ejemplo, en un trastorno neurometabólico poco común caracterizado por niveles suprafisiológicos de 2-HG (aciduria 2-HG) (Kranendijk M, Science. 15 de octubre de 2010; 330 (6002): 336).

[0007] Por lo tanto, la inhibición de las mutaciones comunes IDH y su actividad neomórfica es una opción potencial de tratamiento terapéutico para tumores y otros trastornos relacionados con la mutación IDH.

55 **[0008]** El documento WO02/092575A1 se refiere a compuestos de bencimidazol como inhibidores de eventos asociados a la fusión de membranas, tales como transfusión.

[0009] Los documentos WO03/007945A1 y WO02/04425A2 se refieren, entre otros, a compuestos de bencimidazol como inhibidores de polimerasas ARN dependientes de ARN.

60 **[0010]** El documento WO2009/059214A1 se refiere a derivados de bencimidazol que se unen a Aβ.

[0011] El documento WO2008/153701A1 se refiere a compuestos de bencimidazol como inhibidores de la actividad de la quinesina KSP.

65 **[0012]** El documento WO2005/121132A1 se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados que tienen efecto anti-

VHC.

[0013] El documento EP0385850A2 describe derivados de bencimidazol y azabenzimidazol para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y úlceras duodenales.

[0014] El documento WO00/32578 A1 describe compuestos de bencimidazol como antagonistas del receptor de vitronectina.

[0015] El documento WO2004/085425A1 describe, entre otros, compuestos de bencimidazol que tienen actividad inhibitoria de VEGFR/KDR.

[0016] El documento EP1810677A1 describe compuestos de bencimidazol como reguladores de la función del receptor GPR40.

[0017] El documento EP1069124A1 describe compuestos de 2-bencimidazolilamina como agonistas del receptor ORL1.

[0018] El documento WO2010/034796A1 describe compuestos de bencimidazol como inhibidores de enzimas que pertenecen a las proteínas asociadas a las membranas en la familia del metabolismo de los eicosanoides y el glutatión.

[0019] El documento WO2009/116074A2 describe bencimidazoles sustituidos como moduladores de cannabinoides.

[0020] El documento WO03/074515A1 describe derivados de bencimidazol como inhibidores de TIE-2 y/o VEGFR-2.

[0021] El documento WO2005/044793A2 describe, entre otros, compuestos de bencimidazol como antagonistas del receptor de CRF.

[0022] El documento WO2006/099379A2 describe derivados de benzazol como inhibidores de beta-secretasa.

[0023] El documento WO2010/100249A1 describe, entre otros, compuestos de bencimidazol como inhibidores de la prostaglandina E2 sintasa-1 microsomal.

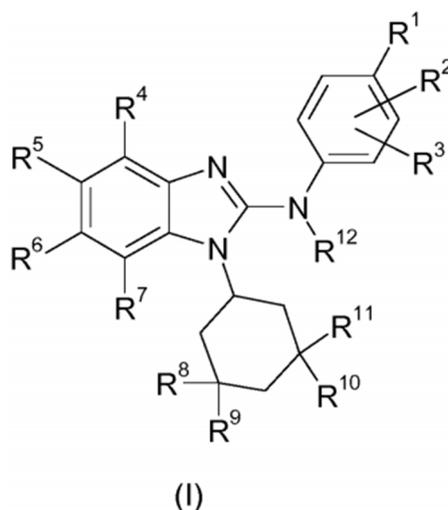
[0024] Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de bencimidazol específicos sustituidos de fórmula general (I) de la presente invención como se define en el presente documento, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en este documento, y como se hace referencia a continuación como "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

[0025] Se ha encontrado ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

[0026] En particular, dichos compuestos de la presente invención se ha encontrado que efectivamente inhiben isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H) y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de incontrolado el crecimiento celular, la proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, incluidos linfomas angioinmunoblásticos de células T, tumores de cabeza y cuello, incluidos tumores cerebrales y metástasis cerebrales (por ejemplo, astrocitoma anaplásico, astrocitoma difuso, glioblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma multiforme secundario), tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y células pequeñas, tumores gastrointestinales que incluyen colangiocarcinoma, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas que incluyen condrosarcomas, y/o metástasis de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0021] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



20 en donde:

R¹ representa un átomo o grupo de halógeno seleccionado entre: C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, ciano, (C₁-C₆-alquilo)-S-, y (C₁-C₆-haloalquilo)-S-;

25 R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

30 R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de:
 halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoil)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)-
 35 NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoil)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-,
 (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, -
 C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵-N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -
 S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵;

40 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, y C₁-C₆-alcoxi;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

45 R⁸ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno y C₁-C₃-alquilo;

R¹² representa un átomo de hidrógeno;

50 R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-;

55 R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente uno del otro seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, H₂N-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)N(H)(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)₂N(C₂-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, fenilo-(C₁-C₆-alquilo)-y heteroarilo-(C₁-C₆-alquilo)-; en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)NH₂;

o

65 R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, amino, hidroxilo,

halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, HO-(C₁-C₆-alquilo)-, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₆-alquilo)-, fenilo, heteroarilo, y de 4 a 6 heterocicloalquilo miembros;

en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵;

R¹⁷ representa un grupo seleccionado de: -N(R¹⁴)R¹⁵ y C₁-C₆-alcoxi;

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

[0028] Los términos que se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno", "halo" o "Hal-" ha de entenderse como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o átomo de yodo.

El término "C₁-C₆-alquilo" debe entenderse como preferiblemente un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o grupo 1,2- dimetilbutilo, o uno de sus isómeros. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("C₁-C₄-alquilo"), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, grupo *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C₁-C₃-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término "-C₁-C₈-alquilenos" se entiende que significa preferiblemente una cadena de hidrocarburo saturado bivalente, lineal o ramificada (o "tether") que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, por ejemplo -CH₂- ("metileno" o "-C₁-alquilenos") o, por ejemplo -CH₂-CH₂- ("etileno" o "-C₂-alquilenos"), -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(H)(CH₃)-CH₂- o -C(CH₃)₂- ("propileno" o "-C₃-alquilenos"), o, por ejemplo -CH₂-C(H)(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("butileno" o "-C₄-alquilenos"), "-C₅ alquilenos", por ejemplo, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("n-pentileno"), o "C₆-alquilenos", por ejemplo, grupo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("n-hexileno"). Particularmente, dicha correa de sujeción alquilenos tiene 1, 2, 3, 4, o 5 de átomos de carbono ("C₁-C₅ alquilenos"), más particularmente 1 ó 2 átomos de carbono ("-C₁-C₂ alquilenos"), o, 3, 4, o 5 átomos de carbono ("-C₃-C₅ alquilenos").

El término "C₁-C₆-haloalquilo" debe entenderse como preferiblemente un grupo hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, en donde el término "C₁-C₆-alquilo" se define anteriormente, y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, un átomo de halógeno es independiente de otro. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo C₁-C₆-haloalquilo es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, CH₂CH₂F, CH₂ CHF₂, CH₂CF₃ o CH₂CH₂CF₃.

El término "C₁-C₆-alcoxi" debe entenderse como preferiblemente un grupo monovalente saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-(C₁-C₆-alquilo), en donde el término "C₁-C₆-alquilo" se define *supra*, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi grupo, o un isómero del mismo.

El término "C₁-C₆ haloalcoxi" debe entenderse como preferiblemente un grupo C₁-C₆-alcoximonovalente, saturado, lineal o ramificado, como se definió anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo C₁-C₆ haloalcoxi es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, o -OCH₂CF₃.

El término "C₂-C₆-alquilenos" debe entenderse como preferiblemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("C₂-C₃ alquilenos"), entendiéndose que en el caso en donde dicho grupo alquilenos contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden aislarse o conjugarse uno con el otro. Dicho grupo alquilenos es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo,

(Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletilo) etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

El término "C₃-C₆-cicloalquilo" debe entenderse como un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo C₃-C₆-cicloalquilo es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un grupo de anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "C₃-C₆-cicloalquilo" debe entenderse como un grupo hidrocarbonado monocíclico monovalente saturado de fórmula -O-(C₃-C₆-cicloalquilo), en donde el término "C₃-C₆-cicloalquilo" se define anteriormente, por ejemplo, a un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" debe entenderse como un anillo de hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o dos grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre: O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y C(=O); en donde un grupo heterocicloalquilo de 4 miembros contiene solo un grupo que contiene heteroátomos seleccionado entre: O, S, S(=O), S(=O)₂, NH y C(=O). Dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, un átomo de nitrógeno.

[0029] En particular, sin estar limitado a los mismos, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como azetidino o oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo o pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, como tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

[0030] El término "heteroarilo" se entiende que significa preferiblemente un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (un grupo de "heteroarilo" de 5 a 14 miembros), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, azocinilo, indolizino, purinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbozolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, xantenilo y oxepinilo.

[0031] En general, y a menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo incluye todas las formas isómeras posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Por tanto, para algún ejemplo ilustrativo no restrictivo, el término piridinilo incluye piridina-2-ilo, piridina-3-ilo y piridina-4-ilo; o el término tienilo incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

[0032] El término "C₁-C₆", como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C₁-C₆-alquilo", "C₁-C₆-haloalquilo", "C₁-C₆-alcoxi", o "C₁-C₆-haloalcoxi" debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "C₁-C₆-haloalquilo" o "C₁-C₆-haloalcoxi" incluso más particularmente C₁-C₂.

[0033] De manera similar, tal como se utiliza aquí, el término "C₂-C₆", como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "C₂-C₆-alquilo", y "C₂-C₆-alqueno" debe entenderse que significa un grupo alqueno o un grupo alqueno que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₂-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo

comprendido en el mismo, por ejemplo, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

[0034] Además, como se usa en este documento, el término "C₃-C₆", como se usa en todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C₃-C₆-cicloalquilo", se ha de entender en el sentido de un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

[0035] El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se excede, y que la sustitución resulta en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0036] El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

[0037] Si un sustituyente se compone de más de una parte, como en el caso de, por ejemplo (C₁-C₄-alcoxi)-(C₁-C₄-alquilo)-, un guión al principio o al final de el sustituyente marca el punto de unión al resto de la molécula.

[0038] El sustituyente del sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillo.

[0039] Tal como se utiliza aquí, el término "uno o más", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las generales fórmulas de la presente invención, se entiende que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco, en particular uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

[0040] Como se usa en este documento, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en un producto químico de reacción como especie estable llevando consigo los electrones de enlace. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropilobenceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilo-benceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilo-benceno)sulfonilo, (4-terc-butilobenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

[0041] La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en donde al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitual o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, se prefiere en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos siguientes, utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

[0042] Cuando la forma plural de los compuestos de palabras, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se utiliza en este documento, este se toma para significar también un compuesto único, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

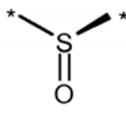
[0043] Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

[0044] Los compuestos de esta invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados.

[0045] Átomos de carbono asimétricos está presente en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico y mezclas diastereoisómeras en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de

un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los compuestos de la presente invención opcionalmente contienen átomos de azufre que son asimétricos, tales como un sulfóxido asimétrico, de estructura:

5



10 por ejemplo, en donde * indica átomos a los que el resto de la molécula se puede unir.

[0046] Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en forma cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluidos enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

15

[0047] Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se pueden lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

20

[0048] Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activa o la formación de covalentes diastereómeros. Ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan luego de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todos ellos seleccionables de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención también se pueden obtener mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

25

30

35

[0049] Con el fin de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

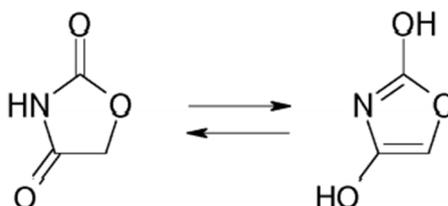
40

[0050] La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo isómeros R o S o isómeros E o Z, en cualquier relación. El aislamiento de un solo estereoisómero, por ejemplo, un solo enantiómero o un solo diastereoisómero, de un compuesto de la presente invención se logra mediante cualquier método del estado de la técnica adecuado, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

45

[0051] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H. Otro ejemplo se refiere a dihidroxioxazoles que pueden existir como tautómeros, así, dos de los cuales se muestran a continuación:

50



55

60

[0052] La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos estos posibles N-óxidos.

65

[0053] La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describe aquí, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

[0054] Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de solventes polares, en particular el agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo, son posibles un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

[0055] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, como una base libre, o como un ácido libre, o como un ion híbrido, o pueden existir en forma de sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

[0056] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una adición de una sal de ácido relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, consulte S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

[0057] Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, como el fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxi-benzoil)ácido benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftelinadisulfónico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, para ejemplo.

[0058] Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metilo-glucamina, dimetilo-glucamina, etilo-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metilo-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantrio. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

[0059] Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado vía cualquiera de un número de métodos conocidos. Alternativamente, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de métodos conocidos.

[0060] La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

[0061] En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de productos intermedios y de los ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la exacta composición estequiométrica de dicha forma de sal, obtenida mediante el respectivo proceso de preparación y/o purificación, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

[0062] A menos que se especifique lo contrario, los sufijos a nombres químicos o fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", por ejemplo, deben entenderse no como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma de sal.

[0063] Esto se aplica de forma análoga a los casos en los que los mismos intermedios de síntesis o compuestos de los ejemplos o sales han sido obtenidos, por la preparación y/o procesos de purificación descritos, en forma de solvatos, tales como hidratos con (si definida) la composición estequiométrica desconocida.

[0064] Tal como se utiliza aquí, el término "éster hidrolizable *in vivo*" se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcóximetilo C₁-C₆, por ejemplo, ésteres de metóximetilo, alcanoiloximetilo C₁-C₆, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, C₃-C₈ cicloalcoxi-carboniloxi-ésteres de C₁-C₆-alquilo, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metilo-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁-C₆-alcoxicarboniloxietilo, por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

[0065] Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis del éster *in vivo*, se rompen para dar el grupo hidroxilo padre. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetilo)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamaminoacetilos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo.

[0066] Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como único polimorfo, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

[0067] La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, ciano, (C₁-C₆-alquilo)-S- y (C₁-C₆-haloalquilo)-S-.

[0068] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, (C₁-C₆-alquilo)-S- y (C₁-C₆-haloalquilo)-S-.

[0069] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, y (C₁-C₆ haloalquilo)-S-.

[0070] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, (C₁-C₃-alquilo)-S-, y (C₁-C₃-haloalquilo)-S-.

[0071] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, y (C₁-C₃-haloalquilo)-S-.

[0072] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado de: etilo, etoxi, ciano, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, isopropilo, isopropoxi y -OCHF₂.

[0073] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado de: etilo, etoxi, -OCF₃, iso-propilo, iso-propoxi, y -OCHF₂.

[0074] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado de: -OCF₃, y -OCHF₂.

[0075] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado de: etilo, etoxi, iso-propilo, y iso-propoxi.

[0076] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹ representa un grupo seleccionado de: -OCF₃, -SCF₃, y -CF₃.

[0077] La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un fenilo o un grupo heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente el uno del otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³ -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵-N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³, y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵.

[0078] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, R¹³O-, R¹³S-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

[0079] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, R¹³O-, R¹³S-, (C₁-C₃-alquilo)-S-, (C₁-C₃-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₃-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₃-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

[0080] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, R¹³O-, -C(=O)OR¹³, y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

[0081] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno, dos o tres sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, R¹³O-, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

[0082] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³ -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, benzozolofuranilo, benciloxaotienilo, benzoimilo benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, azocinilo, indolizínilo, purinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, xantenilo y oxepinilo.

[0083] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³ -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazolilo.

[0084] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³ -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre: oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

[0085] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³-C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: 1,2-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, piridina-4-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

[0086] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí de: halo-, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, R¹³O-

, $-C(=O)OR^{13}$, y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$;

en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo y triazolilo, pirracinazilo.

5 **[0087]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno, dos o tres sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_3 -haloalquilo, $R^{13}O-$, $-C(=O)OR^{13}$ y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de:

10 tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazolilo.

15 **[0088]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -haloalquilo, $R^{13}O-$, $-C(=O)OR^{13}$, y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$;

en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre:

oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

20 **[0089]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C_1-C_3 -alquilo, C_1-C_3 -haloalquilo, $R^{13}O-$, $-C(=O)OR^{13}$ y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre: oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

25 **[0090]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno, dos o tres sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: flúor, metilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, $-CF_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$ y $-C(=O)NH_2$;

30 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre:

oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

35 **[0091]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C_1-C_6 -alquilo, y C_1-C_6 -alcoxi.

[0092] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o grupo seleccionado a partir de: C_1-C_3 -alquilo, y C_1-C_3 -alcoxi.

40 **[0093]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3 -alquilo.

45 **[0094]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[0095] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^6 representa un grupo átomo de hidrógeno.

50 **[0096]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^8 representa un grupo C_1-C_3 -alquilo.

[0097] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^8 representa un grupo C_1-C_2 alquilo.

55 **[0098]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^8 representa un grupo metilo.

[0099] La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^9 , R^{19} y R^{11} son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno y C_1-C_3 -alquilo.

60 **[0100]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^9 , R^{19} y R^{11} son independientemente uno de otro seleccionados de: hidrógeno y metilo.

65 **[0101]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno, R^9 representa un átomo de hidrógeno, R^{10} representa un grupo metilo y R^{11} representa un grupo metilo.

[0102] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁸ representa un grupo metilo, R⁹ representa un átomo de hidrógeno, R¹⁰ representa un grupo metilo, y R¹¹ representa un grupo metilo.

5 **[0103]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R⁸ representa un grupo metilo, R⁹ representa un grupo metilo, R¹⁰ representa un grupo metilo, y R¹¹ representa un grupo metilo.

10 **[0104]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₆-alquilo)-.

15 **[0105]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-.

20 **[0106]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₃-alquilo.

[0107] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

25 **[0108]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, H₂N-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)N(H)(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)₂N(C₂-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, fenilo-(C₁-C₆-alquilo)-, y heteroarilo (C₁-C₆-alquilo)-; en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)NH₂; o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, amino, hidroxilo, halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

35 **[0109]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, H₂N-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)N(H)(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)₂N(C₂-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, fenilo, heteroarilo, fenilo-(C₁-C₆-alquilo)-, y heteroarilo (C₁-C₆-alquilo)-; en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)NH₂.

45 **[0110]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, y C₃-C₆-cicloalquilo.

50 **[0111]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno, y C₁-C₃-alquilo.

55 **[0112]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno y R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno.

60 **[0113]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, amino, hidroxilo, halógeno y ciano; o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

65 **[0114]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo; o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

5 **[0115]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, HO-(C₁-C₆-alquilo)-, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₆-alquilo)-, fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente
10 sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³, y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

15 **[0116]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, HO-(C₁-C₃-alquilo)-, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₃-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-, fenilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

20 **[0117]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₃-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente
25 entre sí de: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵.

30 **[0118]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₃-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-, fenilo y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno.

35 **[0119]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-y fenilo.

40 **[0120]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno.

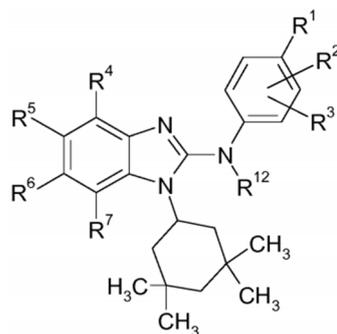
45 **[0121]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁶ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-.

50 **[0122]** La presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁷ representa un grupo seleccionado de: -N(R¹⁴)R¹⁵ y C₁-C₆-alcoxi.

55 **[0123]** En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁷ representa un grupo -N(R¹⁴)R¹⁵.

60 **[0124]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), *supra*, en donde R¹⁷ representa un C₁-C₃ grupo alcoxi-.

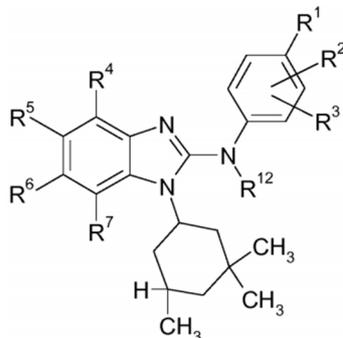
65 **[0125]** En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia)



(Ia)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹² son como se definen para el compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

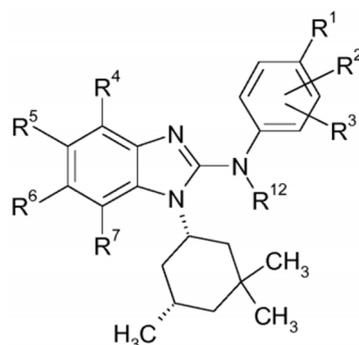
[0126] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ib)



(Ib)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹² son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

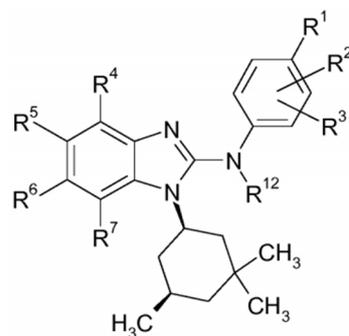
[0127] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ic)



(Ic)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹² son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

[0128] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Id)



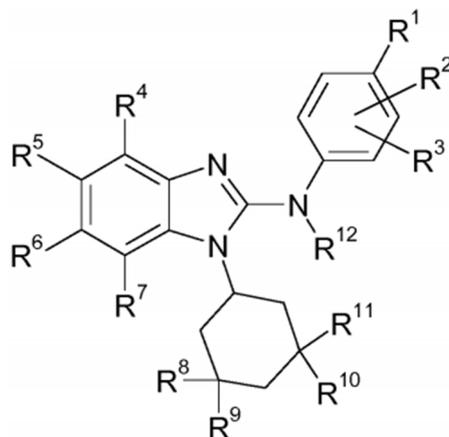
(Id)

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹² son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente.

[0129] Ha de entenderse que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

[0130] Algunos ejemplos de combinaciones se dan más adelante. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

[0131] En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, ciano, (C₁-C₆-alquilo)-S-, y (C₁-C₆-haloalquilo)-S-;

R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí de:

halo-, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alqueno)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alqueno)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵;

en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazolilo;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, y C₁-C₆-alcoxi;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre sí de: hidrógeno y C₁-C₃-alquilo;

R¹² representa un átomo de hidrógeno;

R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente entre sí seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, y C₃-C₆-cicloalquilo;

o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho

heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo; o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

5 R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₃-alquilo)-y fenilo;

R¹⁷ representa un grupo seleccionado de: -N(R¹⁴)R¹⁵ y C₁-C₃-alcoxi;

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

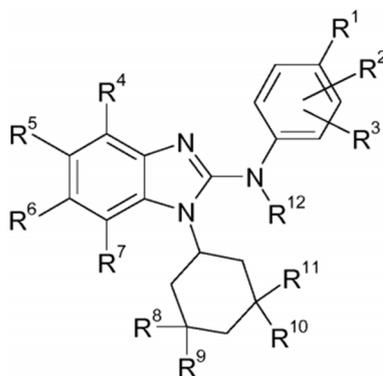
[0132] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):

15

20

25

30



(I)

en donde:

35

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi (C₁-C₆-haloalquilo)-S-;

R² representa un átomo de hidrógeno;

40

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

45

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí de:

50

halo-, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, R¹³O-, R¹³S-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵; (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵;

en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo;

55

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, y C₁-C₆-alcoxi;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

60

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre sí de: hidrógeno y C₁-C₃-alquilo;

R¹² representa un átomo de hidrógeno;

R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₃-alquilo;

65

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno y C₁-C₃-alquilo;

o

5 R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C_1 - C_3 -alquilo, y C_1 - C_3 -haloalquilo;

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

10

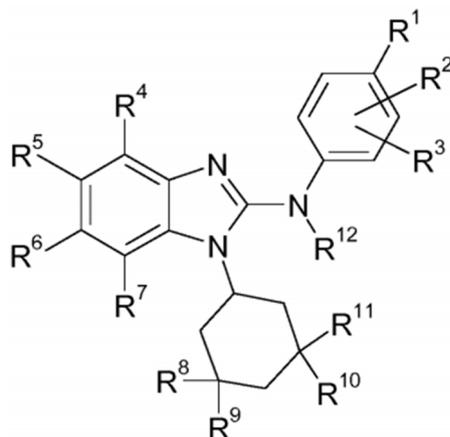
[0133] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):

15

20

25

30



(I)

en donde:

35 R^1 representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -haloalcoxi, y (C_1 - C_6 -haloalquilo)-S-;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

40 R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

45 R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -haloalcoxi, $R^{13}O$ -, $R^{13}S$ -, $-C(=O)OR^{13}$, y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre: oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo;

50 R^6 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C_1 - C_6 -alquilo, y C_1 - C_6 -alcoxi; representa un átomo de hidrógeno;

R^7 representa un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

55 R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre sí de: hidrógeno y C_1 - C_3 -alquilo;

R^{12} representa un átomo de hidrógeno

R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

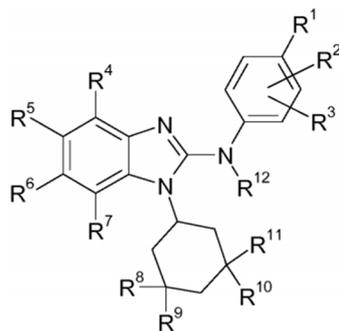
60

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno y C_1 - C_3 -alquilo;

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

65

[0134] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -haloalcoxi, y (C_1 - C_6 -haloalquilo)-S-;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, $R^{13}O$ -, $-C(=O)OR^{13}$ y $-C(=O)N(R^{14})R^{15}$; en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_3 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

R^9 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre sí de: hidrógeno y C_1 - C_3 -alquilo;

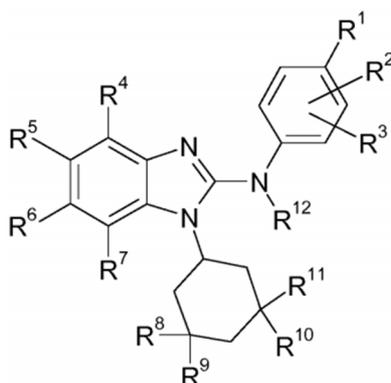
R^{12} representa un átomo de hidrógeno;

R^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno y C_1 - C_3 -alquilo;

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

[0135] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R¹ representa un grupo C₁-C₃ haloalcoxi;

5 R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

10 R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo;
 en donde dicho grupo fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de: -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂;
 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: 3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetilo-1H-
 15 pirazol-4-ilo, 3-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo, 1-metilo-1H-
 pirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1H-
 tetrazol-5-ilo, 5-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-ilo;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

20 R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₃-alquilo;

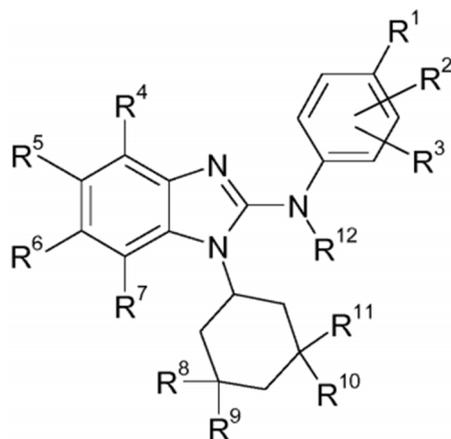
25 R¹⁰ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

R¹¹ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

30 R¹² representa un átomo de hidrógeno;

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

35 **[0136]** De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

60 R¹ representa -O-CF₃;

R² representa un átomo de hidrógeno;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

65 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, con un sustituyente seleccionado de:

-C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂,

5 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de: 3, 5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo, 3-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo, 1-metilo-1H-pirazol-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 5-metilo-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-ilo;

10 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁸ representa un grupo metilo;

15 R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R¹⁰ representa un grupo metilo;

20 R¹¹ representa un grupo metilo;

R¹² representa un átomo de hidrógeno;

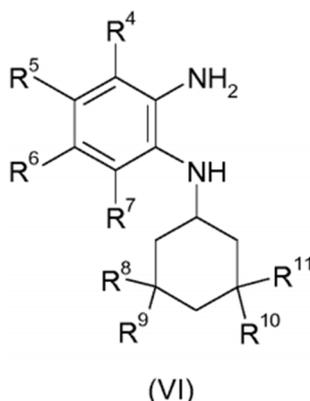
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

25 **[0137]** Ha de entenderse que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

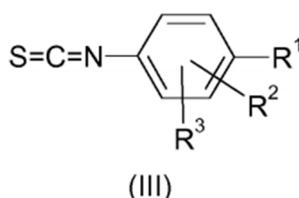
30 **[0138]** Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

[0139] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre métodos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas como se describe en la Sección Experimental en el presente documento.

35 **[0140]** De acuerdo con una forma de realización, la presente invención también se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*, comprendiendo dicho método la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (VI):



55 en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):

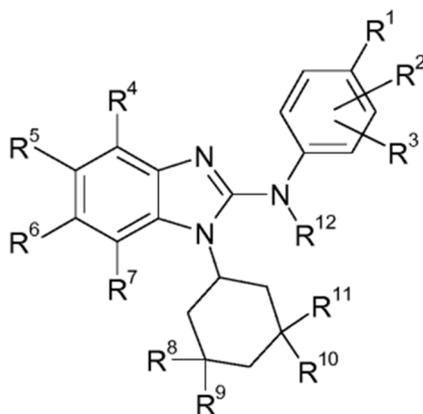


65 en donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, dando así un compuesto de fórmula general (I):

5

10

15



(I)

20

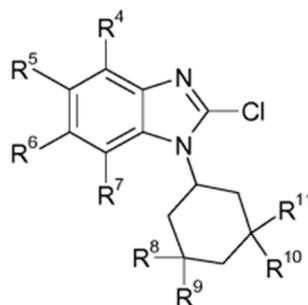
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

25

[0141] De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de general fórmula (IV):

30

35



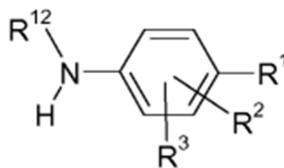
(IV)

40

en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (V):

45

50



(V)

55

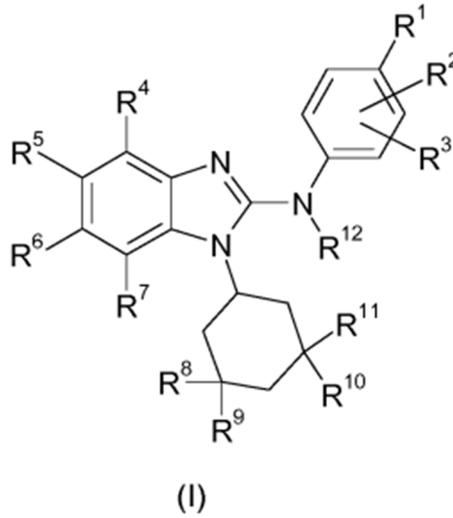
en donde R¹, R², R³ y R¹² son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, dando así un compuesto de fórmula general (I):

5

10

15

20



25

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

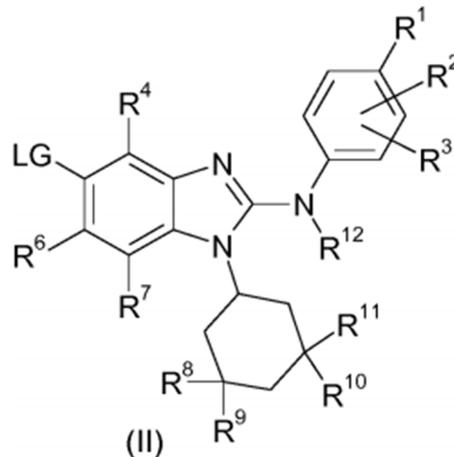
30

[0142] De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*, comprendiendo dicho método la etapa de permitir que un compuesto intermedio de general fórmula (II):

35

40

45



50

en donde R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y LG es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de bromo, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (VII):

55

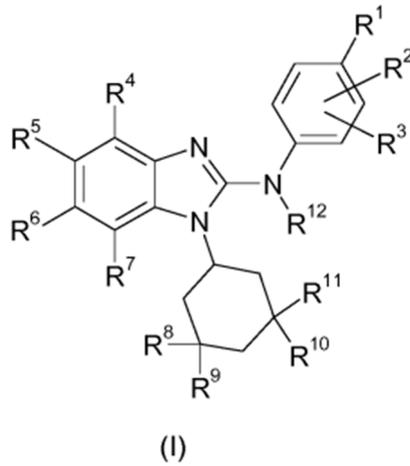
R⁵-Y (VII)

en donde R⁵ es como se define para el compuesto de fórmula general (I), *supra*, e Y es un grupo permitir reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluyen un grupo de ácido borónico, un éster de un grupo de ácido borónico, un boronato de MIDA y un fluoroborato de potasio; dando así un compuesto de fórmula general (I):

5

10

15



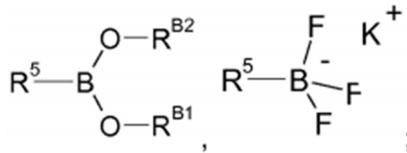
20

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

25

[0143] En una realización preferida, R⁵-Y se selecciona de:

30



35

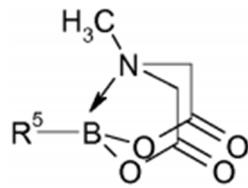
en donde R^{B1} y R^{B2} representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un C₁-C₆alquil- o C₃-C₆-cicloalquilo - grupo;

R^{B1} y R^{B2} juntos representan un grupo alquileno C₂-C₆.

40

[0144] En otra realización preferida, R⁵-Y representa un ácido N-metiliminodiacético (MIDA) boronato:

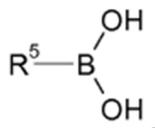
45



50

[0145] En otra realización preferida, R⁵-Y representa

55



60

65

[0146] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

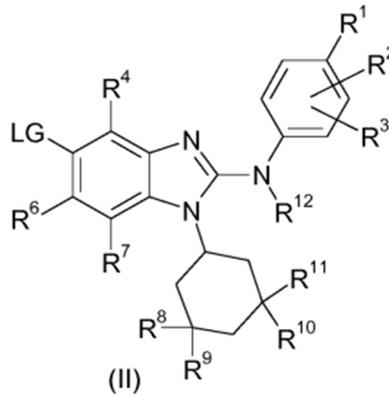
[0147] En particular, los compuestos de las invenciones cubiertas intermedios de fórmula general (II): en donde R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen para el compuesto de general fórmula (I) *supra*, y LG es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de bromo, compuestos intermedios de fórmula general (VI):

5

10

15

20



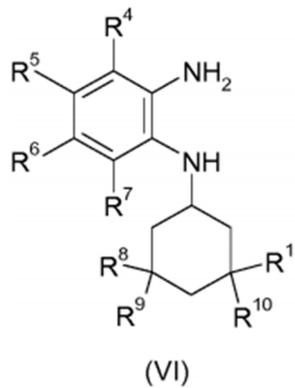
en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y compuestos intermedios de fórmula general (IV):

25

30

35

40



45

en donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definieron para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

[0148] Más particularmente aún, la presente invención abarca los compuestos intermedios que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

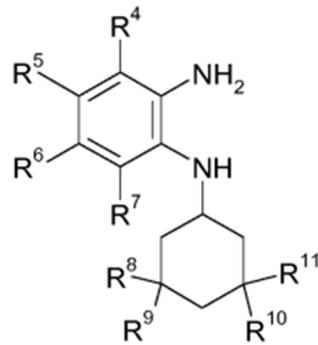
50

[0149] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (VI):

5

10

15



(VI)

20

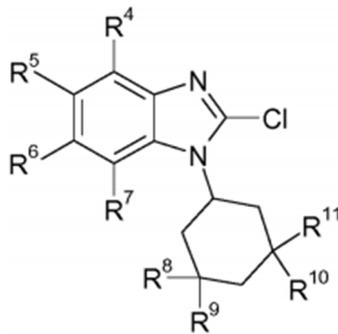
en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*.

25

[0150] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (IV):

30

35



(IV)

40

en donde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*.

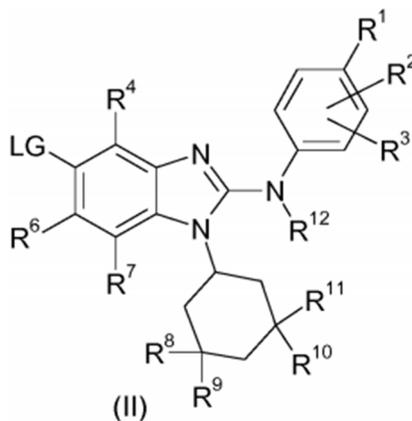
45

[0151] De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (II):

50

55

60



(II)

65

en donde R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, y LG es un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de bromo, para la

preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *supra*.

[0152] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), como se describe *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

[0153] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), según lo descrito *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0154] En particular, la combinación comprende farmacéuticas:

- uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según lo descrito *supra*, y
- uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos (ver abajo).

[0155] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), como se describe *supra*, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

[0156] La enfermedad como se mencionó antes es en la enfermedad de una particular de crecimiento incontrolado de células, proliferación y/o supervivencia, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en los que la enfermedad de crecimiento celular incontrolado, la proliferación y/o supervivencia, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluye tumores de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

[0157] La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en los Ejemplos Intermedios y sección de Ejemplos como la medida en que no se explican en el cuerpo de texto. Las formas de los picos de RMN se indican tal como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron utilizando la herramienta de nombres ICS de los laboratorios ACD. En algunos casos, se utilizaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres generados por la herramienta de nombres ICS.

Abreviatura	Sentido
ACN	acetonitrilo
br.	señal amplia en RMN
br. s.	singlete ancho
CDI	di-1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetanona
CD ₃ OD	metanol deuterado
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
d	doblete
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
DMSO	dimetilsulfóxido
dquint	doblete de quintetos
EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropilo)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
EtOH	etanol
h	hora(s)
HATU	<i>N</i> -[(dimetilamino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo-[4,5- <i>b</i>]piridina-1-ilmetileno]- <i>N</i> -metilmetanaminio hexafluorofosfato <i>N</i> -óxido
HCl	ácido clorhídrico
HCOOH	ácido fórmico
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC, CL	cromatografía líquida de alta resolución

(Continuación)

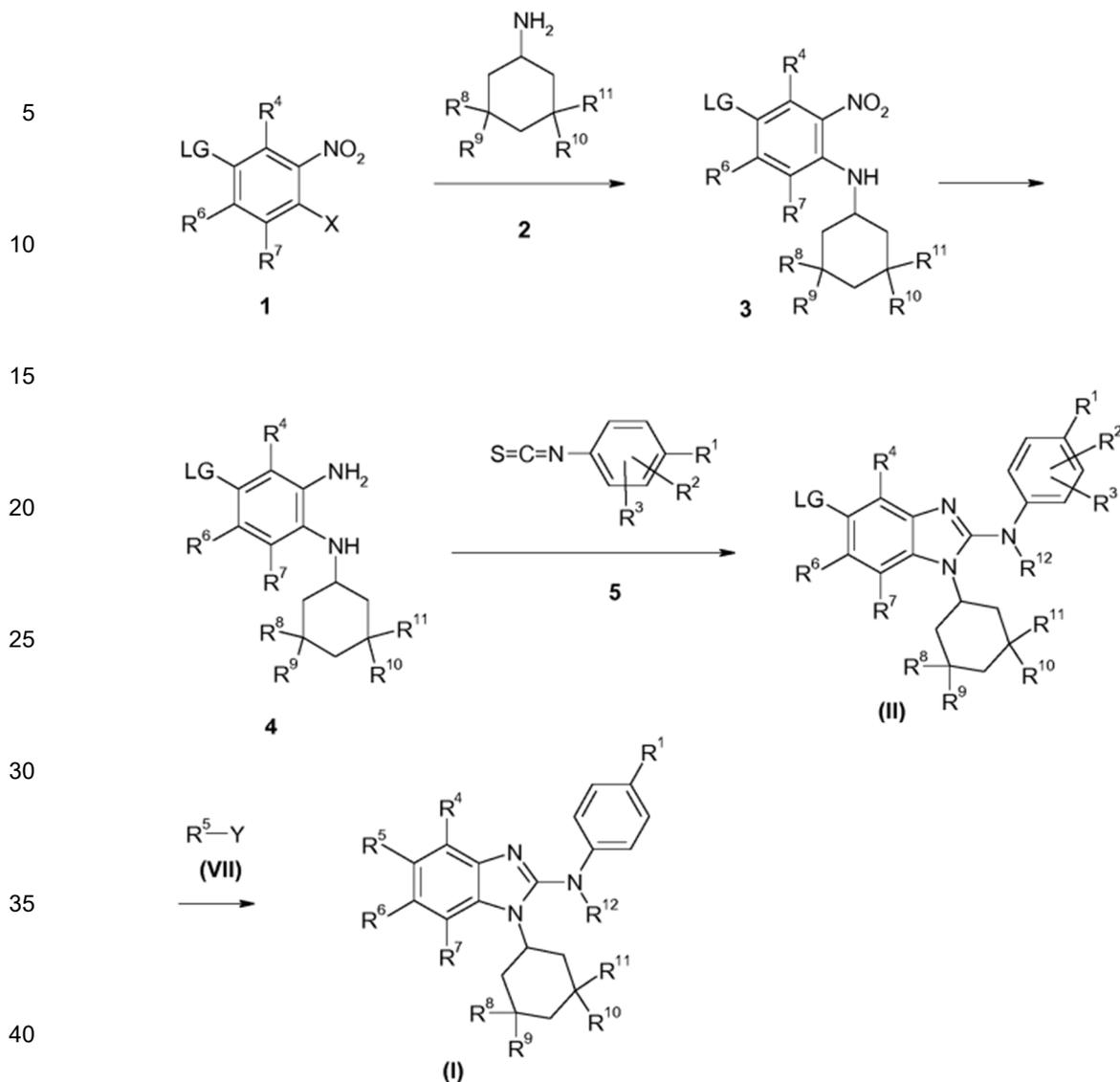
Abreviatura	Sentido
LiOH	hidróxido de litio
m	multiplete
m _c	multiplete centrado
min	Minuto(s)
MS	espectroscopía de masas
MeOH	metanol
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NEt ₃	trietilamina
NH ₄ Cl	cloruro amónico
NMP	<i>N</i> -metilo-2-pirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio
PyBOP	(Benzotriazol-1-iloxi)hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio
quinta	quinteto
qt	cuarteto de tripletes
Tr	tiempo de retención
ta	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
tt	triplete de tripletes
T3P	anhídrido propilfosfónico, solución de 2,4,6-tripropilo-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido, PPACA, T3P®.
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
Xantfos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

[0158] Otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para la persona experta. Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Síntesis de los compuestos (descripción general)

[0159] Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas sintéticas generales a los compuestos de general fórmula (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Es obvio para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los Esquemas 1 a 3 puede modificarse de diversas formas. Por tanto, el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas 1 a 3 no pretende ser limitante. Además, la interconversión de sustituyentes, por ejemplo, de los residuos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una mayor interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999).

Esquema 1:



45 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son como se definen anteriormente, LG representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, X representa un átomo de halógeno e Y representa ácido borónico o un éster borónico o un trifluoroborato tal como fluoroborato de potasio.

50 **[0160]** Los compuestos adecuadamente funcionalizados de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con ácidos borónicos o los correspondientes ésteres de pinacol o los correspondientes trifluoroboratos de fórmula general (VII) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, dioxano y la ayuda de catalizadores de Pd como, por ejemplo, ferroceno a temperaturas entre 0°C y 70°C . Los ácidos borónicos o los correspondientes ésteres de pinacol o los correspondientes trifluoroboratos (VII) son compuestos conocidos comercialmente disponibles o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

55 **[0161]** Se pueden hacer reaccionar diaminas adecuadamente funcionalizadas de fórmula 4 con tioisocyanatos de fórmula general 5 en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano y en presencia de una carbodiimida como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida o EDC a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, típicamente a 70°C . Los tioisocyanatos 5 son compuestos conocidos comercialmente disponibles o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

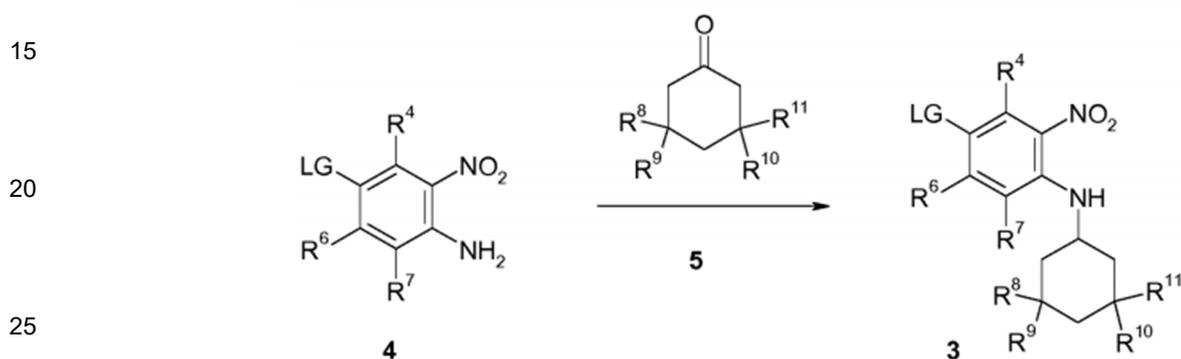
60 **[0162]** Las diaminas de fórmula general 4, a su vez, se pueden obtener a partir de nitroanilinas de fórmula general 3 por reducción. Para la reducción, se pueden aplicar todos los procesos que son conocidos por el experto en la técnica. Las nitroanilinas 3 pueden hidrogenarse bajo una atmósfera de hidrógeno a presiones entre 1 bar y 100 bar en un disolvente adecuado como, por ejemplo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol o etanol y en presencia de un catalizador metálico como, por ejemplo, paladio sobre carbón a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, típicamente a temperatura ambiente. Puede ser necesaria la adición de un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético. Alternativamente, las nitroanilinas de fórmula general 3 pueden reducirse

65

con hierro/NH₄Cl o cloruro de estaño (II) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, agua, metanol o etanol o mezclas de los mismos a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, típicamente a 70°C.

Las nitroanilinas de fórmula general **3** pueden obtenerse a partir de nitroarenos de fórmula general **1** mediante sustitución nucleófila con aminas de fórmula general **2** en un disolvente adecuado como por ejemplo tetrahidrofurano y en presencia de una base adecuada como por ejemplo carbonato de potasio o trietilamina a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, típicamente entre 50 y 70°C. En lugar de usar aminas de fórmula general **2**, también se pueden usar sus correspondientes sales de amonio. Los nitroarenos **1** y las aminas **2** o sus sales de amonio correspondientes son compuestos conocidos comercialmente disponibles o pueden formarse a partir de compuestos conocidos por métodos conocidos por un experto en la técnica.

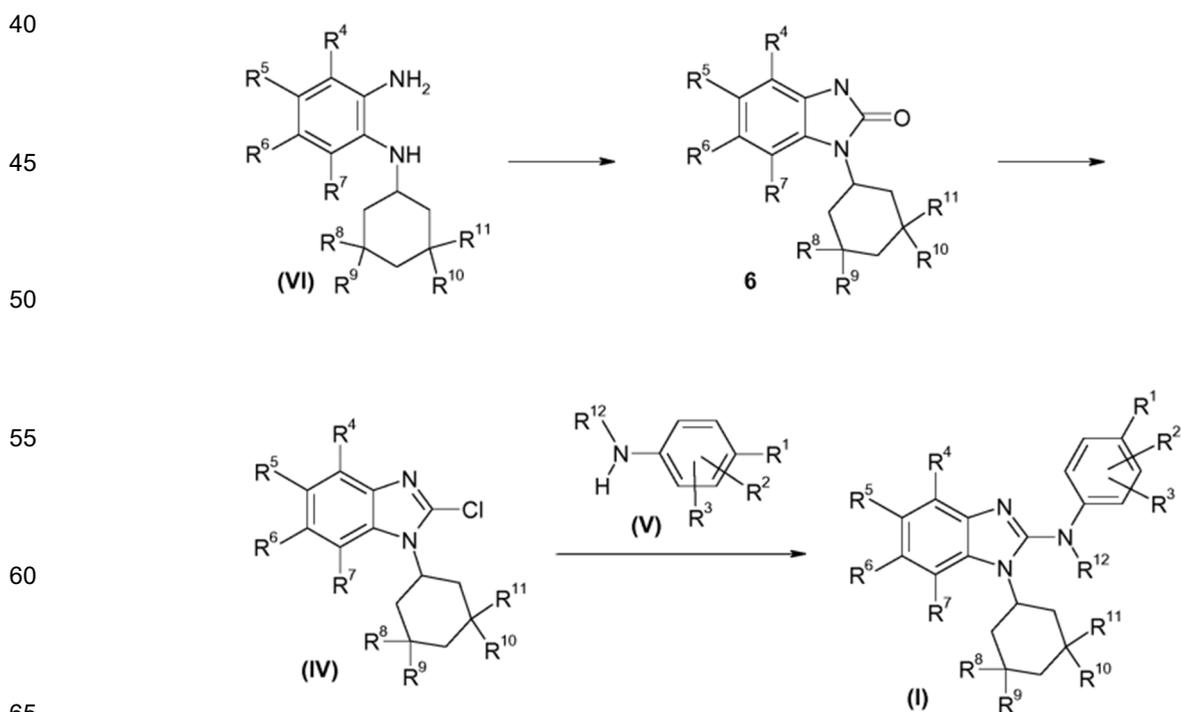
Esquema 2:



en donde R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y LG son como se definieron *anteriormente*.

30 **[0163]** Una ruta alternativa a nitroanilinas de fórmula general **3** a través de aminación reductora se describe en el Esquema 2. Las nitroanilinas **4** pueden hacerse reaccionar con ciclohexanonas **5** en un disolvente adecuado tal como por ejemplo diclorometano o dicloroetano y en presencia de un agente reductor tal como por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, típicamente a temperatura ambiente. Puede ser necesario añadir un ácido como, por ejemplo, ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción. Las nitroanilinas **4** y las ciclohexanonas **5** son compuestos conocidos comercialmente disponibles o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Esquema 3:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen anteriormente.

[0164] Los clorobencimidazoles (IV) adecuadamente funcionalizados se pueden hacer reaccionar con anilinas de fórmula general (V) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, NMP a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, típicamente a 110°C. Las anilinas (V) son compuestos conocidos comercialmente disponibles o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Los clorobencimidazoles (IV) a su vez pueden obtenerse a partir de benzimidazolonas de fórmula general 6 mediante reacción en agentes clorantes tales como, por ejemplo, tricloruro fosfórico a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del reactivo, típicamente a 105°C. Las benzimidazolonas de fórmula general 6 pueden sintetizarse a partir de diaminas adecuadamente funcionalizadas de fórmula general (VI) por reacción con equivalentes de ácido carbónico tales como por ejemplo CDI, fosgeno o derivados de fosgeno en un solvente adecuado tal como por ejemplo DMF o tetrahidrofurano a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, típicamente a 50°C.

15 Parte general

[0165] Todos los reactivos, para los que la síntesis no se describe en la parte experimental, o bien están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o se pueden formar a partir de compuestos conocidos por métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

[0166] Los compuestos y productos intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden remover usando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, en particular cromatografía en columna flash, utilizando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, por ejemplo, cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa utilizando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector de red de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electrospray en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes como gradientes de agua y acetonitrilo que puede contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

[0167] En algunos casos, los métodos de purificación descritos anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, como en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo, una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante varios métodos conocidos por los expertos en la técnica, o usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (p. ej., sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención como se aísla y se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en donde dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico con el fin de para cuantificar la actividad biológica específica.

45 Procedimientos UPLC-MS estándar

[0168] UPLC-MS analítico se realizó como se describe a continuación. Las masas (m/z) se informan de la ionización por electropulverización en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ES-). En la mayoría de los casos se utiliza el método A. Si no, está indicado.

UPLC-MS Método A

[0169] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%. Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µL; Escaneo DAD: 210-400 nm.

UPLC-MS Método B

[0170] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amoníaco al 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µL; Escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD.

UPLC-MS Método C

[0171] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente

A: agua + ácido fórmico al 0,05%, Eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µL; Escaneo DAD: 210-400 nm.

UPLC-MS Método D

5 [0172] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amoniaco al 0,2%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60°C; Inyección: 2 µL; Escaneo DAD: 210-400 nm; ELSD.

10 UPLC-MS Método E

[0173] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS; Columna: XBridge BEH C18 2,5 µM 2,1x50 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 50-98% B en 0,80 min, mantener al 98% B hasta 1,30 min; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Detección: Automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

15 UPLC-MS Método F

[0174] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS; Columna: XBridge BEH C18 2,5 µM 2,1x50 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 2-98% B en 0,80 min, mantener a 98% B hasta 1,30 min; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Detección: Automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

UPLC-MS Método G

25 [0175] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS; Columna: XBridge BEH C18 2,5 µM 2,1x50 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 60-98% B en 0,80 min, mantener al 98% B hasta 1,30 min; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Detección: Automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

UPLC-MS Método H

30 [0176] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS; Columna: XBridge BEH C18 2,5 µM 2,1x50 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 2-98% B en 4,00 min, mantener al 98% B hasta 4,70 min; Velocidad de flujo 0,8 ml/min; Detección: Automuestreador Waters Acquity (UPLC LG 500 nm).

Procedimientos LC-MS estándar

35 [0177] Analytical LC-MS se realizó como se describe a continuación. Las masas (m/z) se informan de la ionización por electropulverización en modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ES-).

LC-MS Método A

40 [0178] Instrumento: Water Alliance 2695 Bomba de HPLC; Columna: XBridge C18 2,5 µM 2,1x20 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: mantener a 50% B hasta 0,18 min, 50-95% B a 2,00 min, mantener a 95% B a 2,60 min; Velocidad de flujo 1 ml/min; Detección: Waters 996 PDA 215-350nm; Tiempo de ejecución: 3,10 min.

45 LC-MS Método B

[0179] Instrumento: Water Alliance 2695 Bomba de HPLC; Columna: XBridge C18 2,5 µM 2,1x20 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0% B a 0,18 min, 0-95% B a 2,00 min, mantener a 95% B a 2,60 min; Velocidad de flujo 1 ml/min; Detección: Waters 996 PDA 215-350nm; Tiempo de ejecución: 3,10 min.

LC-MS Método C

55 [0180] Instrumento: Water Alliance 2695 Bomba de HPLC; Columna: XBridge C18 2,5 µM 2,1x20 mm; Eluyente A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 20-70% B en 2,00 min, 70-95% B a 2,10, mantener a 95% B a 2,60 min; Velocidad de flujo 1 ml/min; Detección: Waters 996 PDA 215-350nm; Tiempo de ejecución: 3,10 min.

60 [0181] Formas de picos de RMN se registran a medida que aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

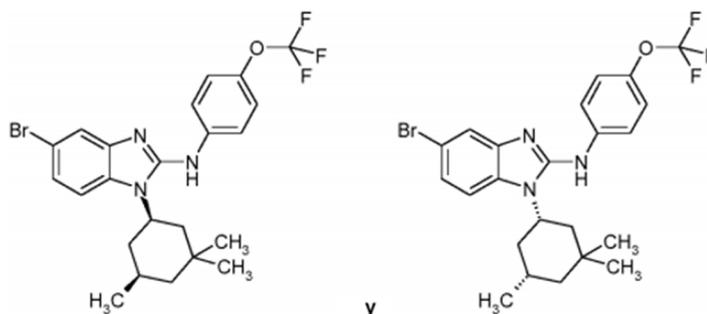
[0182] Los benzimidazoles obtenidos de fórmula general (I) pueden ser quirales y se pueden separar en sus diastereómeros y/o enantiómeros por HPLC quiral.

65 INTERMEDIOS

Intermedio 1-1

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

[0183]



Paso 1: (±) 4-bromo-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexilo)anilina 17 g (77,27 mmol) 4-Bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 364-73-8) se administraron en 308 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 11,75 g (84,99 mmol) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron 10,92 g (77,27 mmol) de 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente, CAS-RN: 15901-42-5) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio). El disolvente se evaporó dando 28,3 g (97%) del producto deseado como una mezcla de estereoisómeros.

UPLC-MS: R_t =1,78 min; m/z = 341 (ES+, M+1).

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

Paso 2: (±) 4-bromo-*N*'-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina 28,3 g (82,93 mmol) (±) 4-Bromo-2-nitro-*N*-(3,3,5-trimetilciclohexilo)anilina, descrita en el paso 1, se disolvió en metanol (366 ml). Después de la adición de 66,83 g (290 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidrato, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 70°C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con agua y salmuera, se secó la fase orgánica y se eliminó el disolvente. La purificación del residuo por cromatografía en columna (eluyentes: hexano/acetato de etilo) proporcionó 27 g (99%) de un estereoisómero único (diastereoisómero *cis* como racemato).

UPLC-MS: T_r = 1,54 min; m/z = 311 (ES+, M+1).

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

Paso 3: (±) 5-bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina 5,00 g (16,06 mmol) (±) 4-Bromo-*N*'-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]benceno-1,2-diamina, intermedio 1-1, paso 2, se disolvieron en 320 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 3,52 g (16,06 mmol) de 4-(trifluorometoxi)-fenilisotiocianato (disponible en el mercado, CAS-RN: 64285-95-6) y 4,05 g (32,13 mmol) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano. Después de lavar con salmuera y agua, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 1,41 g (16,8%) del compuesto del título.

UPLC-MS: T_r = 1,69 min; m/z = 496,1 (ES+, M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,91-1,21 (m, 10H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,65-2,09 (m, 4H), 4,58 - 4,73 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 2H), 9,12 (s, 1H).

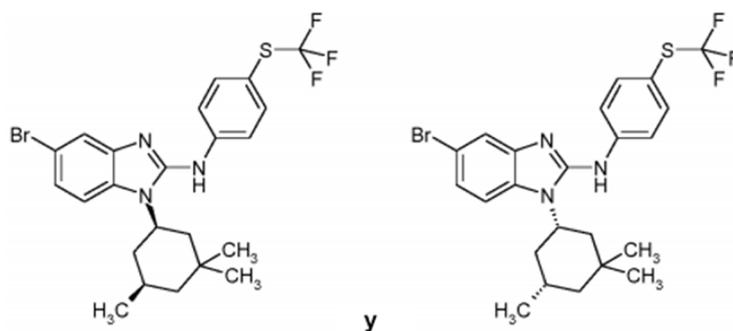
Intermedio 1-2

(±) 5-bromo-*N*-[4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

[0184]

5

10



15 **[0185]** 1,5 g (4,82 mmol) (±) 4-Bromo-*N*¹-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina, intermedio 1-1, paso 2, se disolvieron en 96 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 1,13 g (4,82 mmol) de 1-isotiocianato-4-[(trifluorometilo)sulfanilo]benceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 189281-95-6) y 1,22 g (9,64 mmol) *N,N'*-diisopropilcarbodiimida la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano. Después de lavar con salmuera y agua, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 1,06 g (40,8%) del compuesto del título.

20 UPLC-MS: T_r = 1,81 min; m/z = 512,10 (ES+, M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,90-1,18 (m, 10H), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,01 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 9,35 (s, 1H).

25 Intermedio 1-3

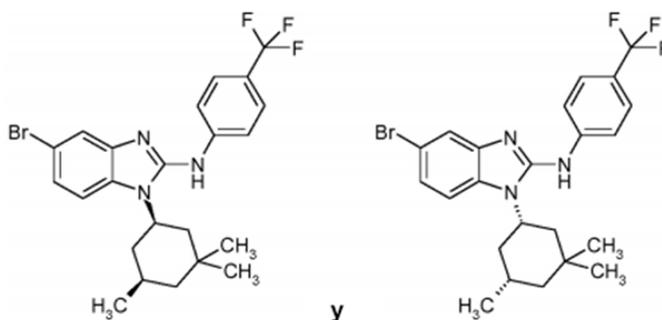
(±) 5-bromo-*N*-[4-[(trifluorometilo)]fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

30 **[0186]**

30

35

40



45 **[0187]** 1,5 g (4,82 mmol) (±) 4-Bromo-*N*¹-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexil]benceno-1,2-diamina, intermedio 1-1, paso 2, fueron disueltos en 96 mL de tetrahidrofurano. Después de la adición de 0,98 g (4,82 mmol) de 1-isotiocianato-4-(trifluorometilo)benceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 1645-65-4) y 1,22 g (9,64 mmol) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, la mezcla de reacción se agita a 70°C durante dos horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano. Después de lavar con salmuera y agua, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, proporcionando 0,88 g (34,4%) del compuesto del título.

50 UPLC-MS: T_r = 1,77 min; m/z = 480,1 (ES+, M+1).

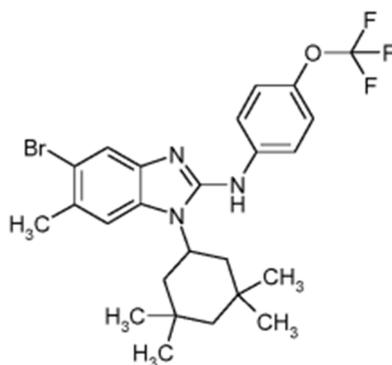
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,82-1,19 (m, 10H), 1,31-1,50 (m, 2H), 1,63-2,09 (m, 4H), 4,68 (t, 1H), 7,09-7,19 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,38 (s, 1H).

55

Intermedio 1-4

5-bromo-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

60 **[0188]**



Paso 1: 4-bromo-5-metilo-2-nitro-*N*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)anilina A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metilo-5-nitrobenzoceno (CAS N° [170098-98-3]; 1,99 g, 8,49 mmol) en DMF (20 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (4,43 ml, 25,47 mmol) se añadió 3,3,5,5-tetrametilciclohexanamina (CAS N° [32939-18-7]; 1,45 g, 9,34 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,0 g, 91%) como un sólido naranja.

UPLC-MS (Método E): $T_r = 2,49$ min; $m/z = 369/371$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 0,96-1,35 (m, 4H), 1,84 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Paso 2: 4-bromo-5-metilo-*n*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)benzoceno-1,2-diamina

A una solución de 4-bromo-5-metilo-2-nitro-*N*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)anilina (3,04 g, 8,23 mmol) del paso 1 en agua (35 ml) y etanol (72 ml), se añadió polvo de hierro (2,29 g, 41,2 mmol) y cloruro de amonio (2,20 g), 41,2 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La mezcla se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo (6 x 50 ml). El filtrado se diluyó adicionalmente con agua (100 ml). Las capas se dividieron y la acuosa se extrajo en acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio sólido y luego se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (2,64 g, 94%) en forma de un sólido marrón.

LC-MS (Método A): $T_r = 1,84$ (91%); $m/z = 339/341$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 1,06 (s, 6H), 0,99-1,24 (m, 4H), 1,82 (d, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,61 (br s, 2H), 6,83-6,97 (m, 2H).

Paso 3: 5-bromo-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

A una solución de 4-bromo-5-metilo-*N*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)benzoceno-1,2-diamina (1,47 g, 4,33 mmol) del paso 2 en tetrahidrofurano (32 ml) se añadió 4-(trifluorometoxi)fenilisotiocianato (N° CAS [64285-95-6]; 0,65 ml, 4,33 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 45 min. Se añadió hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (0,96 g, 4,98 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (1,83 g, 81%) en forma de un sólido marrón.

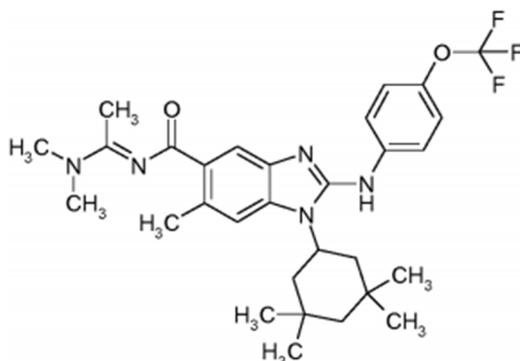
UPLC-MS (Método F): $T_r = 1,20$ min; $m/z = 524/526$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (s, 6H), 0,98 (s, 6H), 1,21 a 1,29 (m, 2H), 1,61 (d, 2H), 1,89 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,38 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 6H), 7,73 (s, 1H).

Intermedio 1-5

***N*-[(1*E*)-1-(dimetilamino)etilideno]-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida**

[0189]



Paso 1: 2-metilo-5-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)amino]benzoato de metilo

A una solución de 4-fluoro-2-metilo-5-nitrobenzoato de metilo (CAS N° [1163287-01-1]; 7,80 g, 36,6 mmol) en DMF (80 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletamina (19,11 ml, 109,77 mmol) y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanamina (N° CAS [32939-18-7]; 6,25 g 40,2 mmol). Se agregaron 20 ml más de DMF para movilizar completamente los sólidos, luego se calentó la reacción durante 2,5 h a 60°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio sólido, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título (12,56 g, 98%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS (Método F): $T_r = 1,15$ min; $m/z = 349$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,97 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 0,97-1,36 (m, 4H), 1,84 (d, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,90 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

Paso 2: 5-amino-2-metilo-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)amino]benzoato de metilo

A una solución de 2-metilo-5-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)amino]benzoato de metilo (3,04 g, 8,23 mmol) del paso 1 en agua (140 ml) y etanol (288 ml) se añadieron polvo de hierro (10,06 g, 180,2 mmol) y cloruro de amonio (9,64 g, 180 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo (6 x 75 ml). El filtrado se diluyó adicionalmente con agua (100 ml). Las capas se dividieron y la acuosa se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (acetato de etilo/heptano) para dar el compuesto del título (10,2 g, 89%) en forma de un sólido marrón.

LC-MS (Método A): $T_r = 1,33$ min; $m/z = 319$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 0,93-1,33 (m, 2H), 1,87 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 7,39 (s, 3H).

Paso 3: 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 5-amino-2-metilo-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)amino]benzoato de metilo (10,2 g, 32,1 mmol) del Paso 2 en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 4-(trifluorometoxi)fenilisotiocianato (CAS N° [64285-95-6]; 6,52 g, 32,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Luego se añadió hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (7,07 g, 36,91 mmol) y la reacción se calentó a 75°C durante 18 h. La reacción se enfrió y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (acetato de etilo/heptano) para dar el éster deseado (15,3 g, 94%) como una espuma de color amarillo arenoso.

UPLC-MS (Método F): $T_r = 1,12$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,92 (s, 6H), 0,99 (s, 6H), 1,10 hasta 1,30 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,92 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,42 (t, 1H), 7,12-7,30 (m, 6H), 8,16 (s, 1H).

Paso 4: 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico

A una solución de 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 3,97 mmol) del paso 3 en metanol (30 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido de sodio (318 mg, 7,94 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se acidificó con una solución saturada de cloruro de amonio a pH 5. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (300 ml). Después, el material se secó al aire para dar el ácido deseado (1,80 g, 93%) como un sólido incoloro. LC-MS (Método B): $T_r = 1,94$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,95 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,20-1,37 (m, 2H), 1,52 (d, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 4,57

(t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

Paso 5: 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida

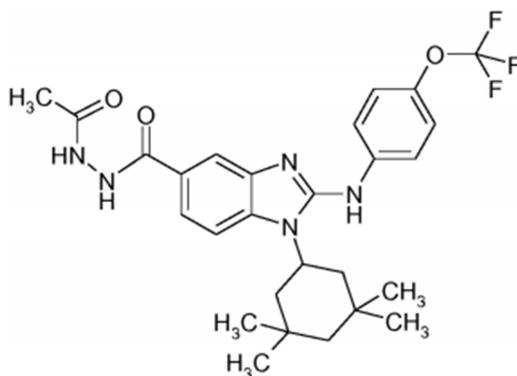
1,1'-Carbonildiimidazol (se añadió 331 mg, 2,04 mmol) a una solución de 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico (500 mg, 1,02 mmol) del paso 4 en DMF (25 ml). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió carbonato de amonio (1,47 g, 15,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y a 50°C durante 2 días. La reacción se enfrió y se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio sólido y se concentró al vacío. Después, el producto se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (550 mg, 97%) en forma de un sólido incoloro. UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,57$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,99 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 4H), 1,94 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,70 (s, 1H).

Paso 6: *N*-[(1*E*)-1-(dimetilamino)etilideno]-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida a una solución de 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) del paso 5 en tolueno (10 ml) *N,N*-dimetilacetamidadimetilo acetal (136 mg, 1,02 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 h, luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 88%) como un sólido amarillo pálido. El material obtenido se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (Método A): $T_r = 1,57$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.

Intermedio 1-6

N'-acetilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbohidrazida

[0190]



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

0,7 g (3,52 mmol) 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (disponible comercialmente) y 0,674 g (3,52 mmol) 3,3,5,5-hidrocloruro de tetrametilciclohexanamina (disponible comercialmente) se administró en 7,0 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 0,38 g (2,76 mmoles) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se dirigieron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se utilizaron 1,19 g de producto crudo sin purificación previa en el siguiente paso.

Paso 2: Metilo-3-amino-4-[[3,3,5,5-tetrametilciclohexil]amino]benzoato

1,8 g (5,4 mmol) 3-nitro-4-[(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)amino]benzoato de metilo se disolvieron en acetato de etilo (120 ml). Después de la adición de 115 mg (1,10 mmol) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 20 h a temperatura ambiente. Después de filtrar el catalizador y eliminar el disolvente, se utilizó el producto bruto sin purificaciones previas.

Paso 3: Metilo-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato

A una solución de metilo-3-amino-4-[[3,3,5,5-tetrametilciclohexil]amino]benzoato (0,2 g, 0,66 mmol) del Paso 2 en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió 4-(trifluorometoxi)fenilisotiocianato (CAS N° [64285-95-6]; 117 mg, 0,66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Después se añadió *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (166 mg, 1,31 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 24 h. Después de enfriar

a temperatura ambiente, eliminar el disolvente y posterior purificación del producto bruto, se obtuvieron 250 mg (80%) del producto deseado.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,52 -4,77 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63-7,79 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 9,13 (s, 1H) MS: (ESI+, M+1): 490.

Paso 4: 2-[[4-(Trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico

2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 0,9 ml de dioxano. Después de la adición de 9,78 mg (0,41 mmol) de LiOH y 0,3 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2,5 horas y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se trató con agua (10 ml) y se acidificó con HCl (1 N) a pH4. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se succionaron los cristales y se lavaron con agua produciendo 100 mg (> 100%) del compuesto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

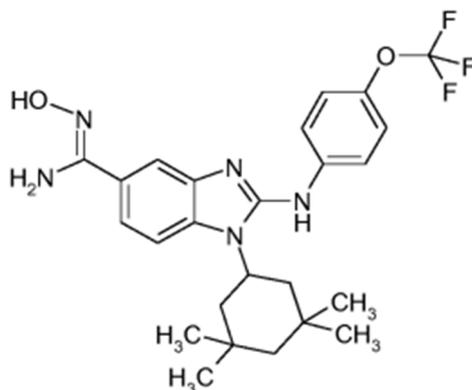
Paso 5: *N'*-Acetilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbohidrazida

A una solución de 2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico (100 mg, 0,21 mmol), paso 1, en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió acetohidrazida (18 mg, 0,23 mmol) en presencia de HATU (88 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. Después de eliminar el disolvente, se utilizó el producto bruto (330 mg) en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 1-7

N'-hidroxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboximidamida

[0191]



Paso 1: 3-Nitro-4-[[3,3,5,5-tetrametilciclohexilo]amino]benzoniitrilo

0,348 g (2,09 mmol) 4-fluoro-3-nitrobenzoniitrilo (disponible comercialmente) y 0,402 g (2,09 mmol) 3,3,5,5-hidrocloruro de tetrametilciclohexanamina (disponible comercialmente) se administró en 7,0 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 0,608 g (4,40 mmol) de carbonato potásico, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se dirigieron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente, se utilizaron 0,630 g (98%) de producto bruto sin purificación previa en el siguiente paso.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,91 (s, 6H) 1,03-1,39 (m, 10 H) 1,72-1,76 (m, 2H) 3,79 -4,07 (m, 1H) 7,19 (d, 1H) 7,84 (dd, 1H) 8,14 (d, 1H) 8,51 (d 1 H)

Paso 2: 3-Amino-4-[[3,3,5,5-tetrametilciclohexil]amino]benzoniitrilo

0,1 g (0,33 mmol) de 3-nitro-4-[[3,3,5,5-tetrametilciclohexilo]amino]benzoniitrilo se disolvieron en tetrahidrofurano (5,0 ml). Después de la adición de 7 mg (0,07 mmol) de Pd/C, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días a temperatura ambiente. Después de filtrar el catalizador y eliminar el disolvente, se utilizó el producto bruto sin purificaciones previas.

Paso 3: 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo
105 mg (0,33 mmol) 3-amino-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilamino)benzoniitrilo se disolvieron en 1,9 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 72,9 mg (0,33 mmol) de 4-isotiocianatofenil trifluorometiléter y 84 mg de *N,N'*-

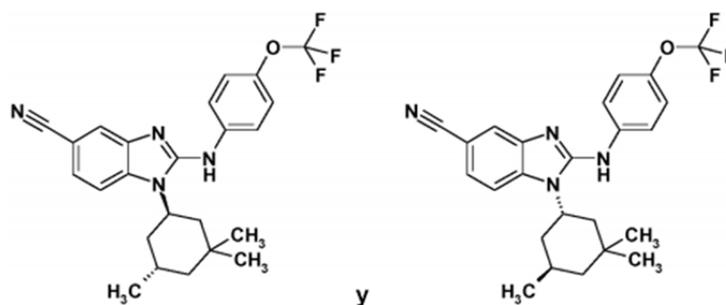
diisopropilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 17 horas. El disolvente se eliminó dando 211 mg (>100%) del compuesto deseado que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 4: *N'*-Hidroxi-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboximidamida

A una solución de 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo, (211 mg, paso 3) en etanol (3 ml), se añadió hidroxilamina (85 µl, 1,4 mmol, solución al 50% en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 245 mg del compuesto como producto bruto que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermedio 1-8

(±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo
[0192]



Paso 1: (±) 3-nitro-4-[[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino]benzonitrilo

300 mg (1,8 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzonitril (disponible comercialmente) y 255 mg (1,8 mmol) 3,3,5-trimetilciclohexanamina (mezcla de estereoisómeros, disponible comercialmente) se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 524 mg (138 mmol) de carbonato de potasio, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 45 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (Biotage SNAP, KP-SIL, eluyentes: hexano/acetato de etilo) produciendo 0,27 g (52%) del diastereómero *trans* (como racemato).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,94-1,03 (m, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,3 (m, 1H).

UPLC-MS (Método A): T_r = 1,56 min; MS (ES+, M+1) 288,1; MS (ES-, M-1) 286,1.

Paso 2: (±) 3-amino-4-[[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]amino]benzonitrilo

200 mg (0,69 mmol) (±) 3-Nitro-4-[[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]amino]-benzonitrilo, paso 1, se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Después de la adición de 20 mg de Pd/C (10% de Pd), la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el producto bruto (175 mg, rendimiento del 97%, diastereoisómero *trans* como racemato) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 (s, 3H), 0,92 (m, 6H), 1,20-1,41 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H).

UPLC-MS (Método B): T_r = 1,58 min; MS (ES+, M+1) 443,3; MS (ES-, M-1) 441,3.

Paso 3: (±) 2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo

225 mg (0,87 mmol) (±) 3-Amino-4-[[(*trans*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-amino]benzonitrilo, paso 2, y 191 mg de 1-isotiocianato-4-(trifluorometoxi)benzeno se hicieron reaccionar en un análogo del Intermedio 1-7 paso 1, produciendo 168 mg (41%) del compuesto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,06-1,15 (s, 6H), 1,20-1,30 (m, 2H) 1,40-1,53 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,64 (d, m, 1H), 2,19-2,37 (m, 2H), 4,74 (br. m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H) 7,70-7,82 (m, 3H), 9,23 (s, 1H). UPLC-MS (Método A): T_r = 1,60 min; MS (ES+, M+1) 288,1; MS (ES-, M-1) 286,1.

Intermedio 1-9

5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1*H*-

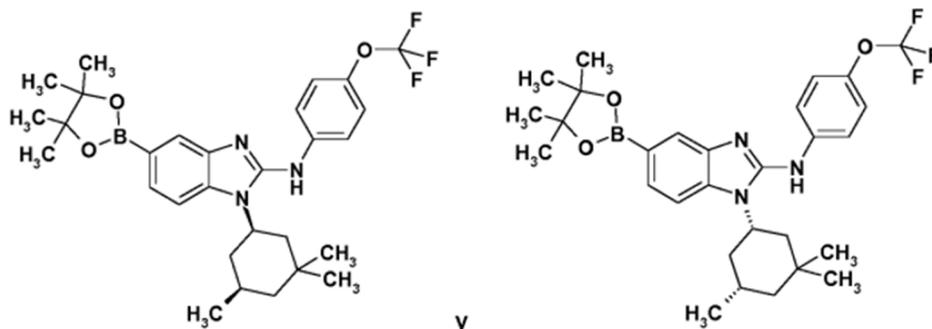
bencimidazol-2-amina

[0193]

5

10

15



20

25

[0194] 3 g (6,04 mmol) (\pm) 5-Bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina, el compuesto intermedio 1-1, 2,3 g (9,07 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 1,78 g (19,13 mmol) acetato de potasio y 0,49 g (0,60 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) se calentaron en 35 ml de THF (desgasificado) a 80°C durante tres horas. Debido a una reacción incompleta, se añadió catalizador adicional y se continuó calentando a 100°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el residuo (2,62 g=71,2%) se usó sin purificación adicional.

UPLC-MS: $T_r = 1,60$ min; $m/z = 544,3$ (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,10 (m, 10H), 1,29 (s, 12H), 1,40 (d, 2H), 1,68-1,95 (m, 3H), 2,02 (t, 1H), 4,65 (t, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 9,04 (s, 1H).

30

Intermedio 1-10

etilo[5-(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-2-ilo][4-(trifluorometoxi)fenilo]carbamato

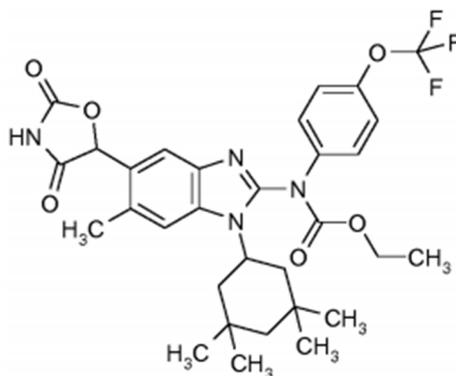
35

[0195]

40

45

50



55

Paso 1: [6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]metanol

Hidruo de litio y aluminio (151 mg, 3,90 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (15 ml) en atmósfera de argón y después se enfrió a 0°C. Una solución de 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 1,98 mmol) del paso 3 del intermedio 1-5 en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió sulfato de sodio decahidratado hasta que cesó el desprendimiento de gas. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó para dar un sólido ceroso de color marrón pálido, que se trituroó con diclorometano para dar el compuesto del título (0,69 g, 73%) en forma de un polvo blanco.

UPLC-MS (Método F) $T_r = 1,02$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,91 (s, 6H), 0,97 (s, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,98 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 4,41 (tt, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (s, 1H)

65

Paso 2: 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-

carbaldehído

[6-Metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]metanol (690 mg, 1,40 mmol) del paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (1,08 g, 1,70 mmol, 45% en peso) y el matraz se envolvió en papel de aluminio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La solución violeta se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar un sólido índigo. El crudo se trituró con heptano, se filtró y se lavó con heptano para dar el compuesto del título (415 mg, 60%) como un sólido rojizo pálido.

UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,86$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,00 (s, 12H), 1,21 (d, 1H), 1,34 (d, 1H), 1,68 (d, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,79 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,96 (s, 1H) 10,24 (s, 1H).

Paso 3: Carbonato de etilo ciano[2-((etoxicarbonilo)[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-ilo]metilo a una solución de 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbaldehído (50 mg, 0,11 mmol) del paso 2 en acetonitrilo (4 ml), se añadieron cianoformiato de etilo (13 mg, 0,13 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añadió más cianoformiato de etilo (13 mg, 0,13 mmol). Después de 6 h más, la reacción se detuvo mediante la adición de salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (51 mg, 75%) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,96$ min; $m/z = 645$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,85-1,10 (m, 12H), 1,10-1,70 (m, 10H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,00-4,20 (m, 5H), 6,47 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,26 (m, 1H).

Paso 4: Carbonato de etilo 2-amino-1-[2-((etoxicarbonilo)[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-benzimidazol-5-ilo]-2-oxoetilo carbonato de etilo Ciano[2-((etoxicarbonilo)[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-ilo]metilo (51 mg, 0,08 mmol) del paso 3 se disolvió en ácido clorhídrico (5 ml, 20 mmol, 4 M en dioxano), ácido clorhídrico acuoso (5 ml, 55 mmol, 11 M) se añadió a 0°C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (100 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (50 ml) y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 15 ml) para dar el compuesto del título (56 mg, 89%) como un sólido incoloro.

UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,76$ min; $m/z = 663$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,85-1,10 (m, 12H), 1,10-1,70 (m, 10H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 4,00-4,20 (m, 5H), 5,64 (s, 1H) 6,28 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,20-8,00 (m, 6H).

Paso 5: [5-(2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-5-ilo)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-2-ilo][4-(trifluorometoxi)fenilo]carbamato de etilo carbonato de etilo 2-Amino-1-[2-((etoxicarbonilo)[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-2-oxoetilo (56 mg, 0,07 mmol) del Paso 4 se disolvió en acetonitrilo (5 ml), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (13 mg, 0,08 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (42 mg, 94%) en forma de aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional.

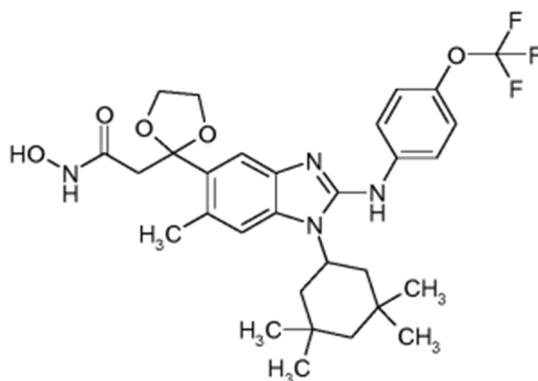
UPLC-MS (Método F): $T_r = 0,78$ min; $m/z = 617$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,85-1,60 (m, 17H), 1,60-180 (m, 2H), 1,94 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,22 (br s, NH), 6,80 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,45 (d, 1H).

Intermedio 1-11

N-hidroxi-2-{[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetamida

[0196]



Paso 1: 3-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-3-oxopropanoato de etilo 6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ácido carboxílico (200 mg, 0,98 mmol) del paso 4 del intermedio 1-5 se añadió a una suspensión de 1,1'-carbonildiimidazol (166 mg, 0,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 50°C. Se añadieron cloruro de magnesio (93 mg, 0,98 mmol) y malonato de etilo potasio (167 mg, 0,98 mmol) y la solución se agitó a 110°C durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 50 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio sólido y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (210 mg, 92%) como un sólido amarillo pálido.

UPLC-MS (Método F): $T_r = 1,08$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,03 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,10-1,40 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,21 (q, 2H, 4,38 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,95 (s, 1H).

Paso 2: {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato de etilo y 2-hidroxietilo{2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato 3-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-3-oxopropanoato de etilo (100 mg, 0,18 mmol) del paso 1 se disolvió en 1,2-etanodiol (5 ml) seguido de la adición de ácido metanosulfónico (0,001 ml, 0,02 mmol) y se agitó a 30°C durante 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de amoníaco (30 ml, 28% en agua) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio sólido y se concentró al vacío para dar una mezcla de 3-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-3-oxopropanoato de etilo, acetato de {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato de etilo y 2-hidroxietilo {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato (112 mg) como aceite amarillo pálido, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,89$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺; $T_r = 0,92$ min; $m/z = 604$ (M+H)⁺; $T_r = 0,73$ min; $m/z = 620$ (M+H)⁺.

Paso 3: {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}ácido acético. Una mezcla de 3-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-3-oxopropanoato de etilo, {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato de etilo y 2-hidroxietilo {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetato de etilo (112 mg) del Paso 2 se disolvieron en una mezcla de metanol (4 mL) y agua (1 mL). Se añadió hidróxido de sodio (12 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se eliminó por evaporación y la mezcla residual se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1 M) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 58% en dos pasos) como un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional.

UPLC-MS (Método F): $T_r = 0,89$ min; $m/z = 574$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,57 (s, 6H), 0,90 (s, 6H), 1,00-1,24 (m, 2H), 1,40-1,50 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 8,14 (s, 1H).

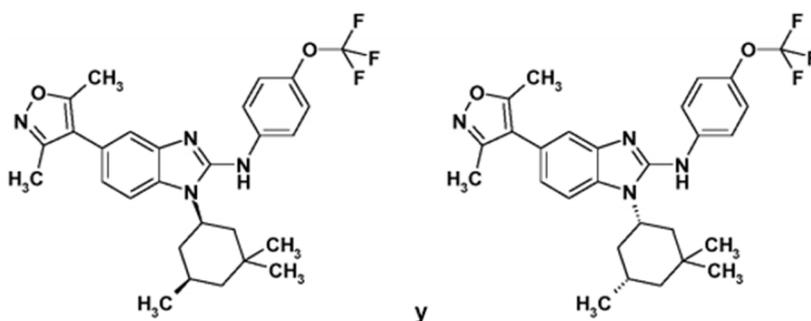
Paso 4: *N*-hidroxi-2-{2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}acetamida

A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (34 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), {2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo}ácido acético (60 mg, 0,10 mmol) del paso 3 se añadió. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 h. Después de la adición de hidrocloreto de hidroxilamina (15 mg, 0,21 mmol), la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h más. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío para dar el intermedio 1-11 (68 mg, 51%) como un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional. LCMS (Método C): T_r = 2,28 min; m/z = 591 (M+H)⁺.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 2-1 (±) 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

15 **[0197]**

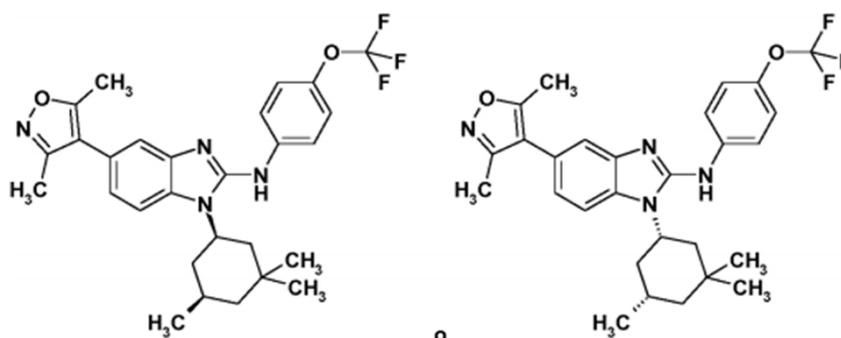


30 **[0198]** 150 mg (0,30 mmol) (±) 5-Bromo-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina (intermedio 1-1), 85,2 mg (0,60 mmol) (3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)ácido borónico (disponible comercialmente, CAS-RN: 16114-47-9), 24,7 mg (0,03 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) y 96,1 mg (0,91 mmol) de Na₂CO₃ en 3,2 ml de dioxano y 0,46 ml agua (ambos disolventes han sido desgasificados) se calentaron en el horno microondas a 110°C durante 60 min. La mezcla de reacción se administró en una columna flash y se lavó con acetato de etilo (250 ml) para eliminar el catalizador y las sales. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 103,1 mg (66,6%) del compuesto del título. UPLC-MS: T_r = 1,53 min; m/z = 513,2 (ES⁺, M+1).

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,92-1,02 (m, 6H), 1,02-1,22 (m, 4H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,72-1,97 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,68 (t, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 2-1-1 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazo)-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxilfenil]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina, enantiómero A

45 **[0199]**



60 **[0200]** El compuesto racémico (±) 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina (ejemplo 2-1; 67 mg) se separó a través de HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 67 mg en 4 x 0,5 ml de acetona/DMSO; disolvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 25 mL/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros produciendo 20 mg del compuesto del título (enantiómero A, intervalo de tiempo de retención: 4,8-7,0 min) y 25 mg de enantiómero B, descrito en el ejemplo 2-1-2.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,90-1,02 (m, 6H), 1,02-1,17 (m, 4H), 1,34-1,52 (m, 2H), 1,72-1,96 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,68 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,27-7,40 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,77-7,88 (m, 2H), 9,07 (s, 1H).

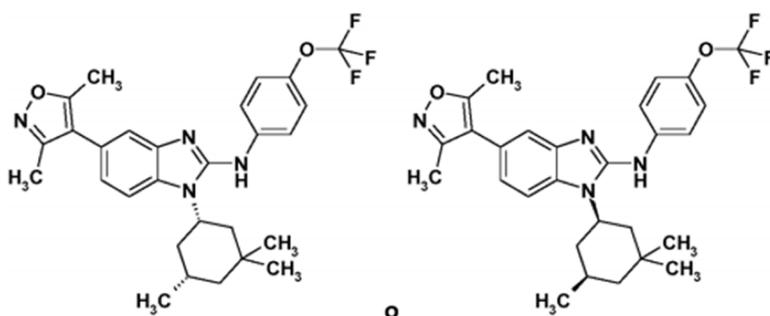
5 **Ejemplo 2-1-2 5-(3,5-dimetilo)-1,2-oxazo-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxifenilo)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B**

[0201]

10

15

20



25

30

[0202] El compuesto racémico (±) 5-(3,5-dimetilo)-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina (ejemplo 2-1; 67 mg) se separó a través de HPLC quiral (sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 67 mg en 4 x 0,5 ml de acetona/DMSO; disolvente: hexano, 2-propanol, dietilamina (70:30:0,1); flujo: 25 ml/min; detección: UV 254 nm) en sus enantiómeros produciendo 25 mg del compuesto del título (enantiómero B, intervalo de tiempo de retención: 10,5-13,8 min) y 20 mg del enantiómero A, descrito en el ejemplo 2-1-1.

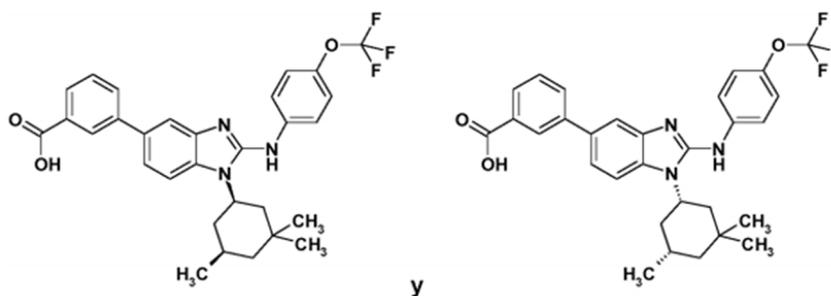
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,89-1,02 (m, 6H), 1,02-1,19 (m, 4H), 1,32-1,54 (m, 2H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,68 (br. s., 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,25-7,43 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,72-7,92 (m, 2H), 9,07 (s, 1H).

35

[0203]

40

45



50

55

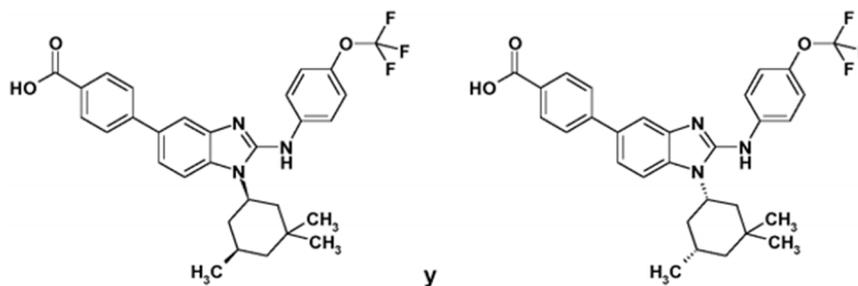
[0204] 100 mg (0,18 mmol) (±)3-(2-((4-(trifluoromethoxy)fenilo)amino)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo (ejemplo 2-15) se disolvió en 0,8 ml de dioxano. Se añadieron 8,7 mg (0,36 mml) de LiOH y 0,26 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se suspendió en agua (10 ml). Después de la acidificación de la mezcla a pH 4 (1N HCl), la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche, proporcionando 75,8 mg (73,9%) del compuesto del título. UPLC-MS: T_r = 1,37 min; m/z = 538,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,88-1,18 (m, 10H), 1,38-1,56 (m, 2H), 1,72-1,98 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,57 (t, 1H), 7,63-7,73 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,85-7,98 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 12,99 (d, 1H).

60

Ejemplo 2-3 (±) 4-(2-((4-(trifluoromethoxy)fenilo)amino)-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-5-ilo)ácido benzoico

[0205]

65



[0206] 100 mg (0,18 mmol) (\pm) 4-(2-[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino)-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo (ejemplo 2-18) se disolvió en 0,8 ml de dioxano. Se añadieron 8,7 mg (0,36 mml) de LiOH y 0,26 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se suspendió en agua (10 ml). Después de la acidificación de la mezcla a pH 4 (1N HCl), la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche para producir 80,5 mg (78,5%) del compuesto del título.

UPLC-MS: T_r = 1,43 min; m/z = 538,2 (ES+, M+1).

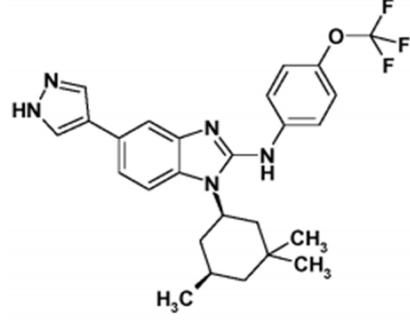
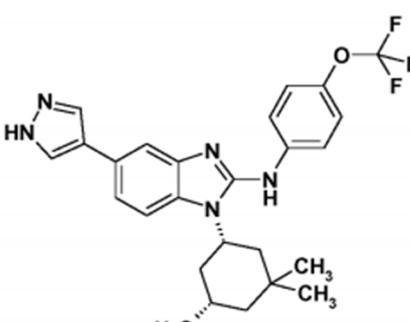
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,92-1,18 (m, 10H), 1,32-1,47 (m, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,70-2,02 (m, 3H), 2,09 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 7,23-7,44 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,72-7,84 (m, 5H), 7,92 - 8,14 (m, 2H), 9,85 (br. 1H), 12,87 (d, 1H).

[0207] Los ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de una manera análoga al ejemplo 2-1, reaccionando de los correspondientes compuestos intermedios y los ácidos borónicos correspondiendo y - en su caso - se separó en sus enantiómeros como se describe.

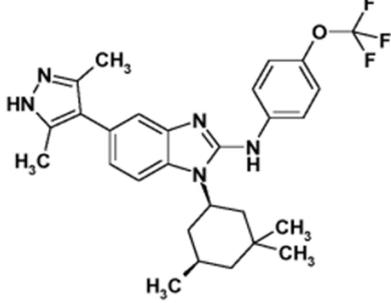
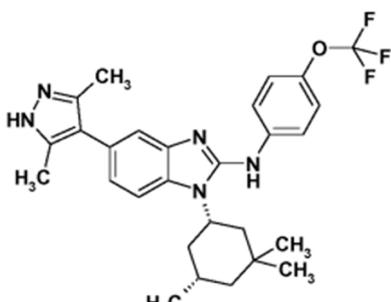
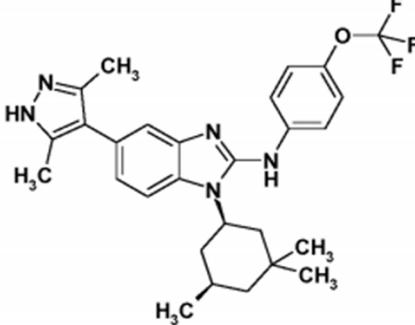
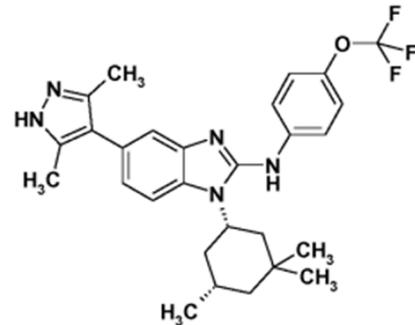
Tabla 1

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
2-4, (1-1, 1188405-87-9)	<p>(\pm) 5-(1<i>H</i>-pirazol-4-ilo)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS: T_r = 1,29 min; m/z = 484,2 (ES+, M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,93-1,01 (m, 6H), 1,01-1,24 (m, 4H), 1,31-1,49 (m, 2H), 1,67-1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,64 (t, 1H), 7,16-7,36 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,75-7,95 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 12,79 (d, 1H).</p>

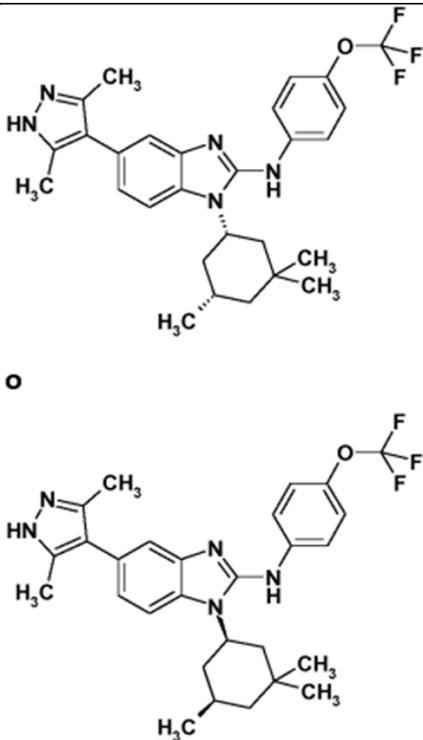
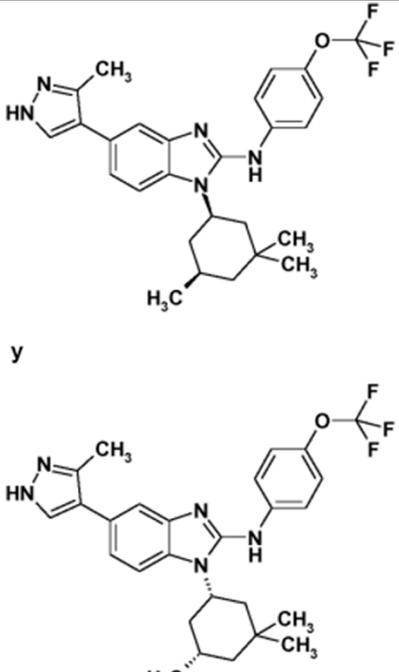
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-4-1	 <p data-bbox="550 1108 1098 1189">5-(1<i>H</i>-pirazol-4-ilo)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-benzimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p data-bbox="1098 414 1431 716">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 25 mg en 1 x 4 ml de diclorometano/metanol (1: 1); disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =21,6 a 28,0 min.</p> <p data-bbox="1098 907 1431 1189">$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,18 (m, 4H), 1,28-1,51 (m, 2H), 1,66-1,94 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,64 (d, 1H), 7,19-7,40 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 - 8,19 (muy ancho, 2H), 9,00 (s, 1H), 12,78 (d, 1H).</p>
35 40 45 50 2-4-2	 <p data-bbox="550 1944 1098 2040">5-(1<i>H</i>-pirazol-4-ilo)-<i>N</i>-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-benzimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1098 1205 1431 1507">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 25 mg en 1 x 4 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =28,0 a 34,1 min.</p> <p data-bbox="1098 1776 1431 2040">$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,18 (m, 4H), 1,28-1,51 (m, 2H), 1,68-1,97 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,62 (d, 1H), 7,19-7,40 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 - 8,19 (muy ancho, 2H), 9,00 (s, 1H), 12,78 (d, 1H).</p>

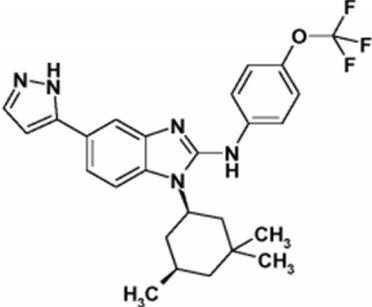
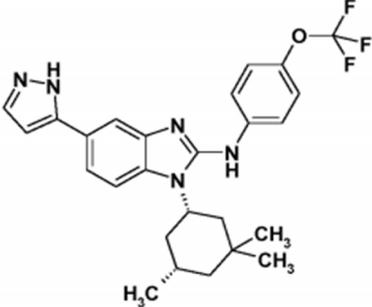
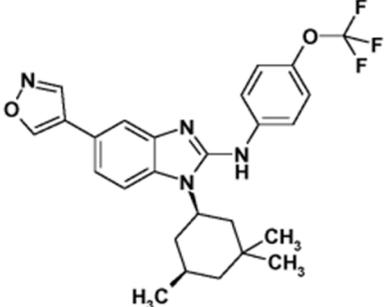
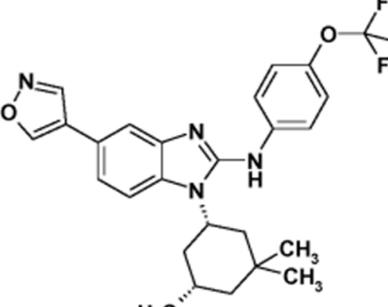
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 2-5, (1-1; 947533-31-5)	 <p>y</p>  <p>(±) 5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-n-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1 H-benzimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS: $T_r = 1,31$ min; $m/z = 512,3$ (ES+, M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,02 (m, 6H), 1,02-1,17 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,72-1,95 (m, 3H), 2,00-2,22 (m, 7 H), 4,66 (br. s., 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,19-7,37 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,03 (s, 1H), 12,20 (d, 1H).</p>
2-5-1	 <p>o</p>  <p>5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-n-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p>Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x20 mm; inyección: 45 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1: 1); disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; $T_r = 4,5-5,4$ min.</p> <p>$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,87-1,02 (m, 6H), 1,02-1,17 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,73-1,97 (m, 3H), 2,01-2,22 (m, 7H), 4,66 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,19-7,37 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 9,02 (s, 1H), 12,16 (br s, 1H).</p>

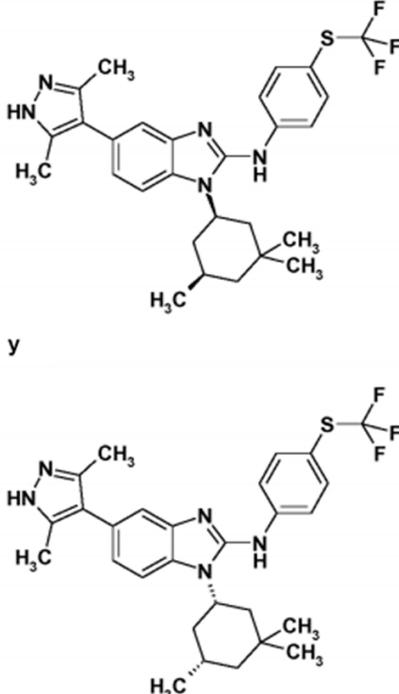
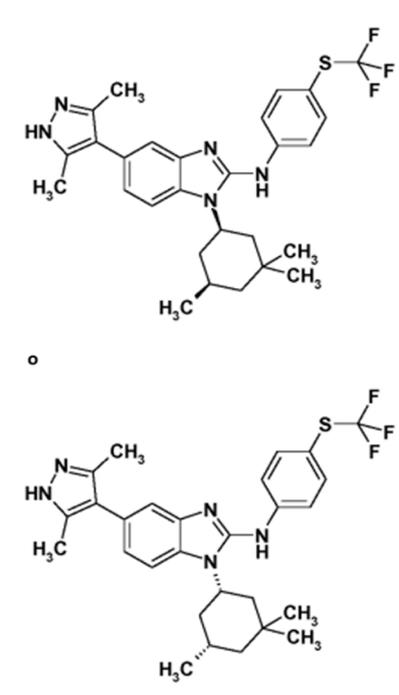
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
2-5-2	 <p data-bbox="480 1167 1059 1279">5-(3,5-dimethyl-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 427 1418 741">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x20 mm; inyección: 45 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1: 1); disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 7,4-8,6 min.</p> <p data-bbox="1059 1010 1418 1279">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,02 (m, 6H), 1,02-1,20 (m, 4H), 1,33-1,51 (m, 2H), 1,73-1,94 (m, 3H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 4,66 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,76-7,85 (m, 2H), 9,00 (s, 1H), 12,15 (br. s., 1H).</p>
2-7 (1-1; 1009071-34-4)	 <p data-bbox="480 1951 1059 2051">5-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p data-bbox="1059 1503 1418 1570">UPLC-MS (método B): T_r = 1,55 min; m/z = 498,2 (ES+, M+1).</p> <p data-bbox="1059 1570 1418 1816">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,86-1,01 (m, 6H), 1,01-1,20 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,69-1,96 (m, 3H), 1,97-2,14 (m, 1H), 2,33 (d, 3H), 4,65 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,48-7,70 (m, 2H), 7,81 (d, 2H), 9,01 (s, 1H), 12,52 (d, 1H).</p>

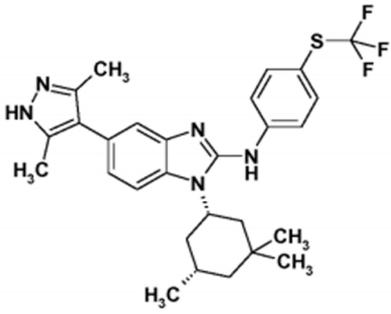
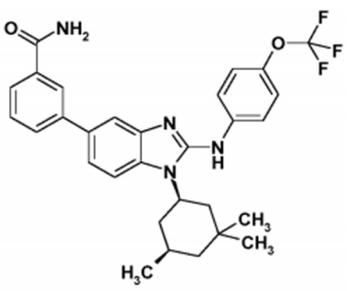
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-8 (1-1; 1217500-54-3)</p>	<p>   y (±) 5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,32 min; m/z = 484,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93-1,02 (m, 6H), 1,02-1,16 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,68-1,97 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,45-7,72 (m, 3H), 7,72-7,89 (m, 3H), 9,05 (s, 1H), 12,70 (d, 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>2-9 (1-1; 1008139-25-0)</p>	<p>   y (±) 5-(1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[[cis]-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,43 min; m/z = 485,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,18 (m, 4H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,69-1,96 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,73-7,91 (m, 3H), 9,08 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).</p>

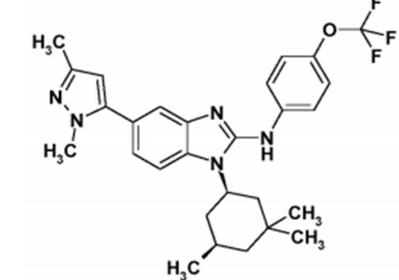
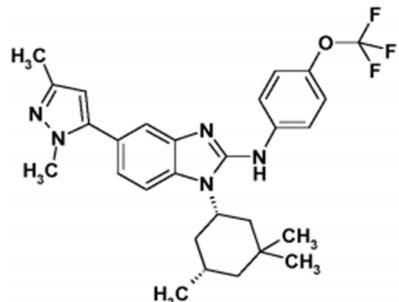
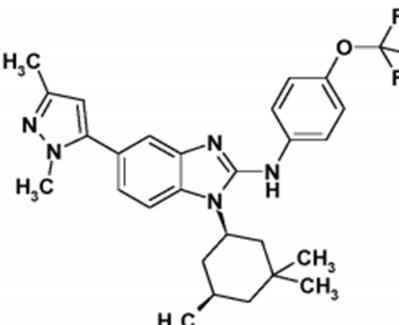
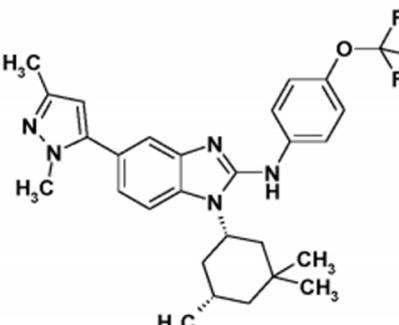
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
2-10 (1-2; 947533-31-5)	 <p>y</p> <p>(±) 5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS (método B): $T_r = 1,66$ min; $m/z = 528,2$ (ES+, M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,92-1,01 (m, 6H), 1,01-1,28 (m, 4H), 1,34-1,52 (m, 2H), 1,72-1,96 (m, 3H), 2,09 (t, 1H), 2,20 (d, s, 6H), 4,67 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,51-7,69 (m, 3H), 7,76-7,94 (m, 2H), 9,25 (s, 1H), 12,19 (d, 1H).</p>
2-10-1	 <p>o</p> <p>5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-n-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p>Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 22 mg en 2 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30:0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; $T_r = 2-2,98$ min.</p> <p>$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,31 (m, 10H), 1,33-1,53 (m, 2H), 1,72-1,94 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,18 (s, 6H), 4,67 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,51-7,71 (m, 3H), 7,83 (d, 2H), 9,26 (s, 1H), 12,19 (br s, 1H).</p>

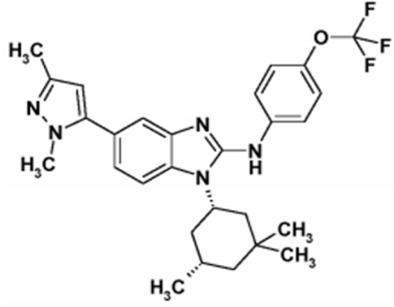
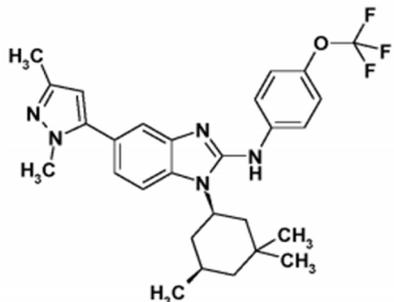
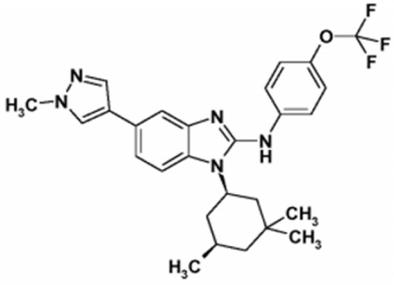
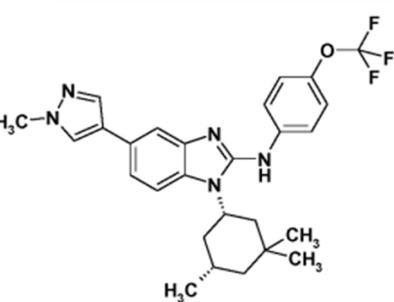
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-10-2</p>	 <p>5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p>Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 22 mg en 2 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =5-5,73 min.</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,88-1,27 (m, 10H), 1,33-1,52 (m, 2H), 1,73-1,97 (m, 3H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,26 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,53-7,70 (m, 3H), 7,83 (d, 2H), 9,26 (s, 1H), 12,19 (br s, 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>2-11 (1-1; 351422-73-6)</p>	 <p>(±) 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo]benzamida</p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,29 min; m/z = 537,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86-1,02 (m, 6H), 1,02-1,22 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,70-1,95 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 4,69 (br s, 1H), 7,26-7,45 (m, 4H), 7,45-7,58 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,73-7,91 (m, 5 H), 8,04 - 8,23 (m, 2H), 9,11 (s, 1H).</p>

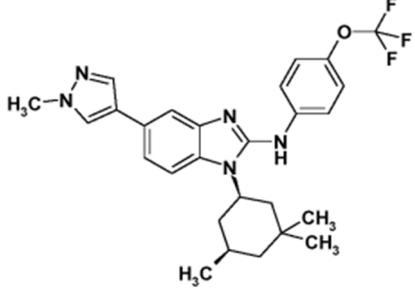
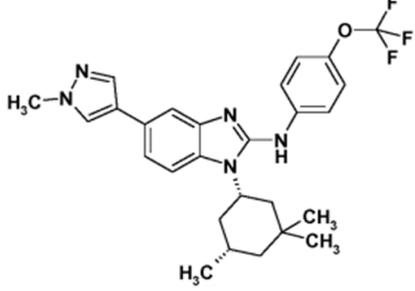
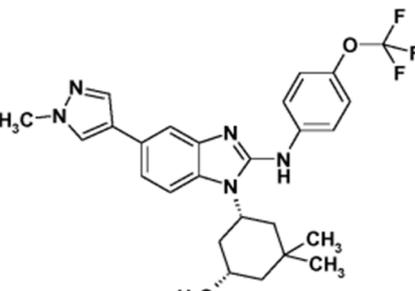
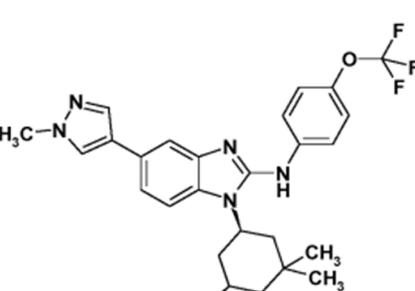
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-12 (1-1; 847818-68-2)	 <p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">(±) 5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS: T_r = 1,48 min; m/z = 512,3 (ES+, M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,97 - 0,99 (m, 6H), 1,06-1,15 (m, 4H), 1,43 (t, 2H), 1,73-1,91 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,16 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,65-4,74 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 9,13 (s, 1H).</p>
35 40 45 50 2-12-1	 <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p>Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid HandlerR215; columna: Chiralpak ID 5 μm 250x30 mm; disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 50 ml/min; temperatura: TA; solución: 32 mg/1,6 ml de DCM/MeOH; inyección: 2 x 0,8 mL; detección: UV 254 nm; T_r = 11,5 a 13,5 min.</p>

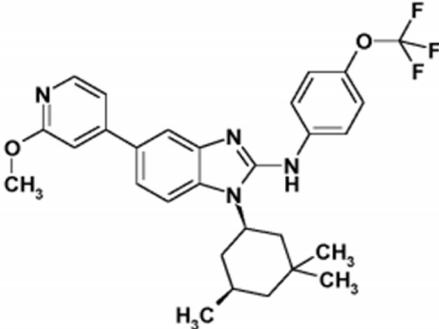
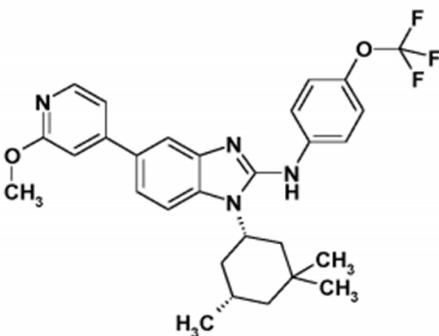
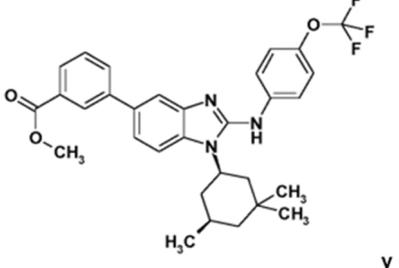
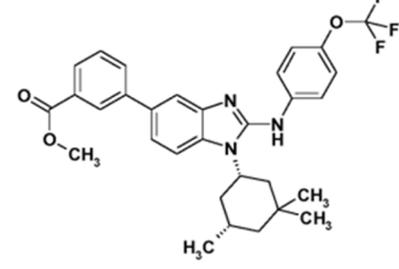
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-12-2	 <p data-bbox="571 772 965 1108">o</p>  <p data-bbox="480 1120 1059 1234">5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 667 1418 996">Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid HandleR215; columna: Chiralpak ID 5 μM 250x30 mm; disolvente: hexano/2-propanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 50 ml/min; temperatura: TA; solución: 32 mg/1,6 ml de DCM/MeOH; inyección: 2 x 0,8 mL; detección: UV 254 nm; T_r =23,4 a 27,2 min.</p>
40 45 50 2-13 (1-1; 847818-55-7)	 <p data-bbox="571 1545 965 1870">y</p>  <p data-bbox="480 1892 1059 1975">(±)-5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p data-bbox="1059 1467 1418 1747">UPLC-MS: T_r =1,28 min; m/z = 498,2 (ES+, $M+1$). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,16 (m, 10H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,67-1,96 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,63 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,73-7,89 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 9,01 (s, 1H).</p>

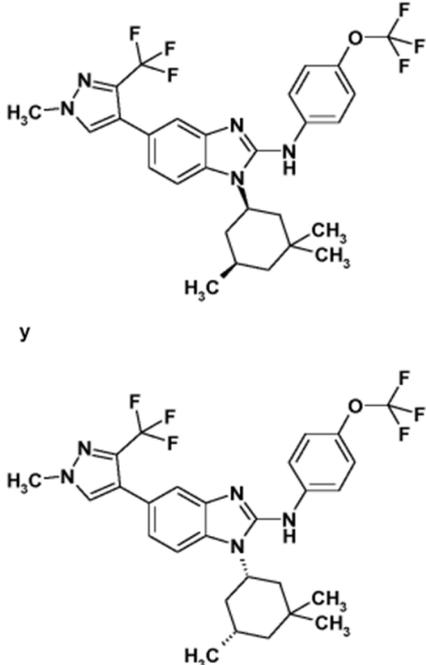
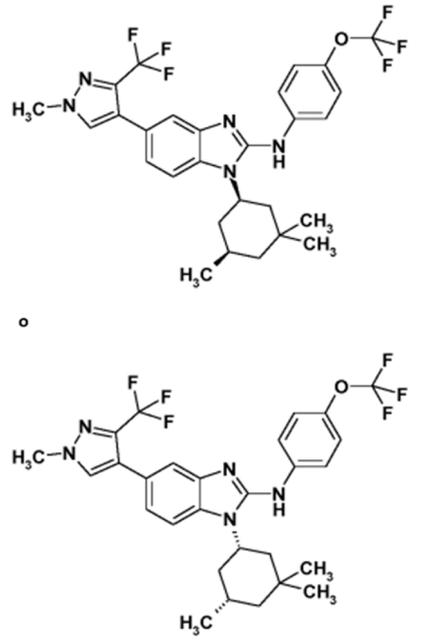
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-13-1	 <p data-bbox="587 750 603 772">o</p>  <p data-bbox="480 1093 1059 1205">5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p data-bbox="1059 436 1418 705">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 50 mg en 2 x 1 ml de diclorometano; disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 7,3 a 8,5 min.</p> <p data-bbox="1059 985 1418 1205">$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,17 (m, 10H), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,69-1,96 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,64 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75-7,88 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).</p>
35 40 45 50 2-13-2	 <p data-bbox="587 1527 603 1550">o</p>  <p data-bbox="480 1870 1059 2027">5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(<i>cis</i>)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 1214 1418 1482">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID, 5 μM 250x30 mm; inyección: 50 mg en 2 x 1 ml de diclorometano; disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 50 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 8,7-10,9 min.</p> <p data-bbox="1059 1780 1418 2027">$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-1,18 (m, 10H), 1,31-1,48 (m, 2H), 1,69-1,97 (m, 3H), 2,04 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,55-4,71 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,75-7,88 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H).</p>

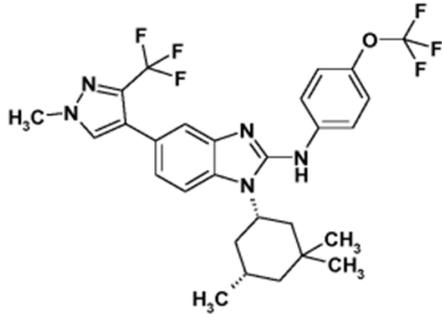
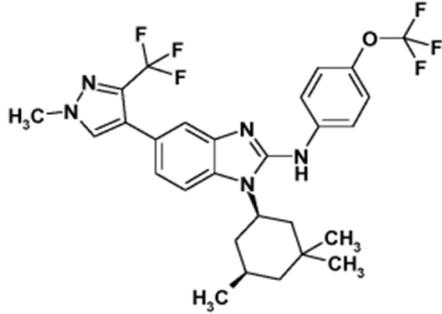
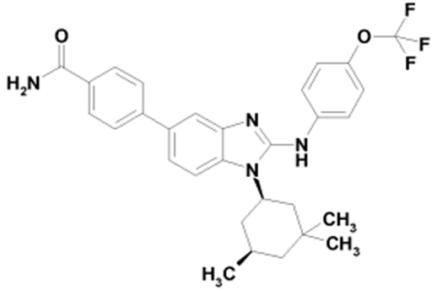
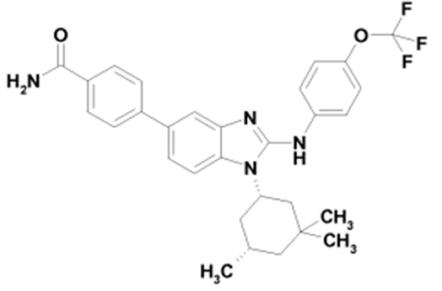
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-14 (1-1; 762262-09-9)</p>	<p>  y  (±) 5-(2-metoxipiridin-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS: T_r = 1,58 min; m/z = 525,2 (ES⁺, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93-1,02 (m, 6H), 1,02-1,22 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,09 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,68 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23-7,38 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,77-7,88 (m, 3H), 8,09 - 8,22 (m, 1H), 9,11 (s, 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>2-15 (1-1; 99769-19-4)</p>	<p>  y  (±) 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-5-ilo]benzoato de metilo </p>	<p>UPLC-MS: T_r = 1,62 min; m/z = 552,2 (ES⁺, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,90-1,02 (m, 6H), 1,02-1,20 (m, 4H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,72-1,95 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 7,26-7,41 (m, 3H), 7,55-7,71 (m, 3H), 7,80-7,99 (m, 4H), 8,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).</p>

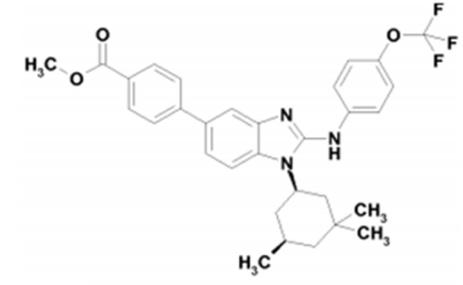
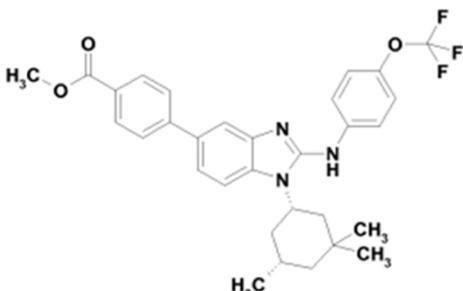
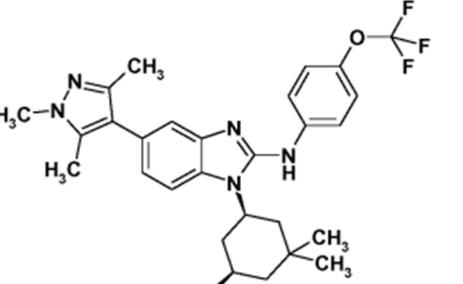
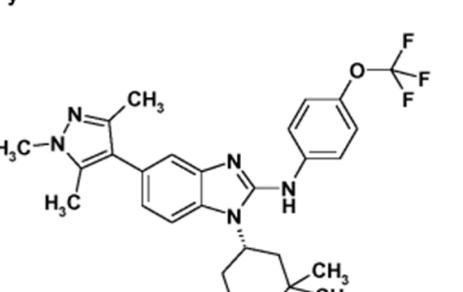
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-16 (1-1; 1138450-30-2)	 <p data-bbox="571 763 587 786">y</p> <p data-bbox="480 1126 1059 1207">(±) 5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p data-bbox="1070 685 1412 958">UPLC-MS: T_r =1,49 min; m/z = 566,2 (ES+, M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-1,20 (m, 10H), 1,33-1,52 (m, 2H), 1,68-1,93 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,67 (d, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,27-7,43 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).</p>
40 50 2-16-1	 <p data-bbox="571 1581 587 1603">o</p> <p data-bbox="480 1921 1059 2033">5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p data-bbox="1070 1216 1412 1514">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 50 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/isopropanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =5,7 a 6,9 min.</p> <p data-bbox="1070 1821 1412 2067">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,16 (m, 4H), 1,32-1,48 (m, 2H), 1,73-1,93 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,66 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).</p>

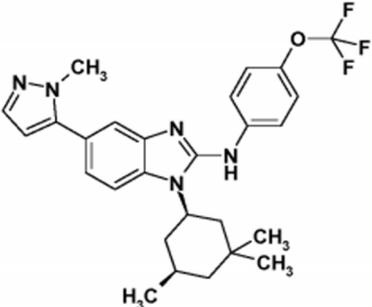
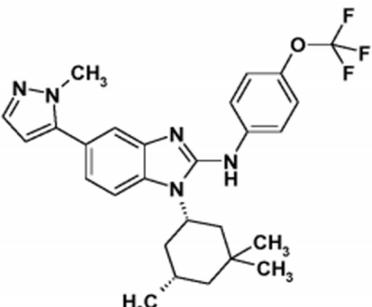
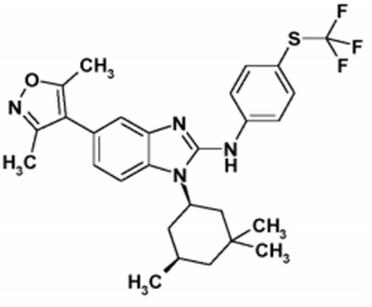
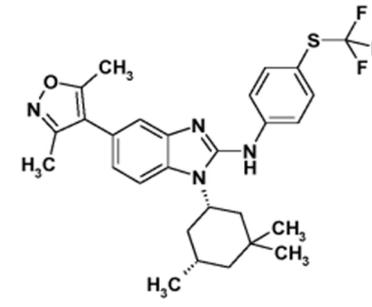
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
2-16-2	 <p data-bbox="564 792 580 815">o</p>  <p data-bbox="480 1155 1059 1263">5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 439 1418 741">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 50 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/isopropanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 9,07-11,05 min.</p> <p data-bbox="1059 1014 1418 1263">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,17 (m, 4H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,70-1,94 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,66 (t, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,76-7,85 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).</p>
2-17 (1-1; 123088-59-5)	 <p data-bbox="555 1574 571 1597">y</p>  <p data-bbox="480 1937 1059 2024">(\pm) 4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo]benzamida</p>	<p data-bbox="1059 1507 1418 1787">UPLC-MS: T_r =1,32 min; m/z = 537,2 (ES+, $M+1$). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,88-1,19 (m, 10H), 1,32-1,52 (m, 2H), 1,70-1,98 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 4,68 (d, 1H), 7,27-7,43 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,86 (d, 2H), 7,90 - 8,07 (m, 3H), 9,11 (s, 1H).</p>

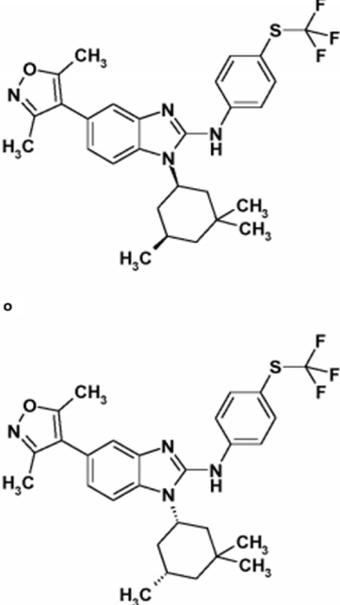
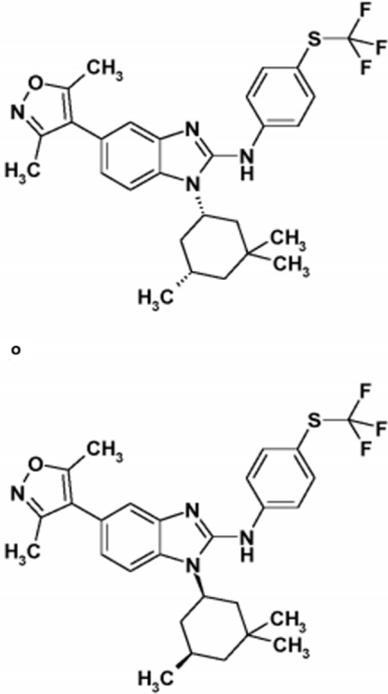
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>2-18 (1-1; 99768-12-4)</p>	<p>  y  (±)4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1<i>H</i>-bencimidazol-5-ilo]benzoato de metilo </p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,60 min; m/z = 552,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86-1,01 (m, 6H), 1,01-1,22 (m, 4H), 1,33-1,52 (m, 2H), 1,72-1,96 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,68 (d, 1H), 7,27-7,43 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,70-7,91 (m, 5H), 7,93 - 8,09 (m, 2H), 9,10 (s, 1H).</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>2-19 (1-1; 847818-62-6)</p>	<p>  y  (±) N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-5-(1,3,5-trimetilo-1<i>H</i>-pirazol-4-ilo)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,31 min; m/z = 526,3 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93-1,18 (m, 10H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,70-1,98 (m, 3H), 2,00-2,16 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,66 (t, 1H), 6,82-6,93 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,49-7,61 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 9,02 (s, 1H).</p>

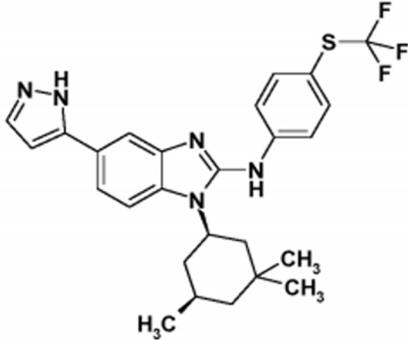
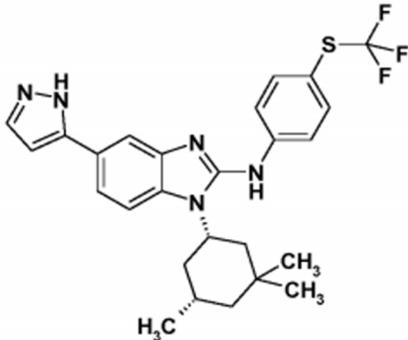
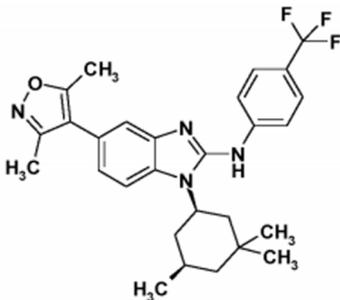
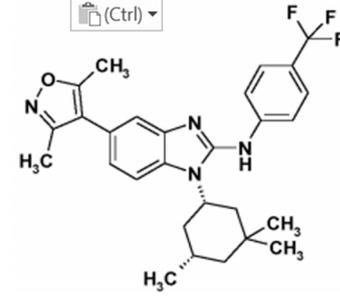
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-20 (1-1; 720702-41-0)</p>	<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p>  <p>y</p>  <p>(±) 5-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,44 min; m/z = 498,2 (ES⁺, M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,90-1,22 (m, 10H), 1,27-1,51 (m, 2H), 1,72-1,99 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,61-4,78 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 9,12 (s, 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>2-21 (1-2; 16114-47-9)</p>	 <p>y</p>  <p>(±) 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina</p>	<p>UPLC-MS: T_r =1,68 min; m/z = 529,2 (ES⁺, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,90-1,18 (m, 10H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,59-7,71 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 9,30 (s, 1H).</p>

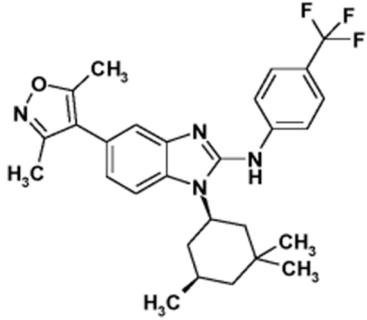
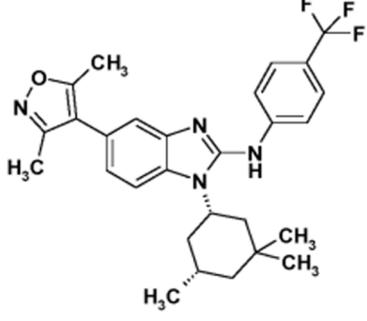
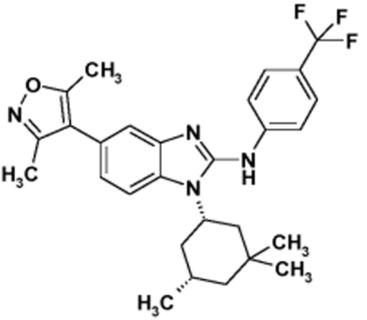
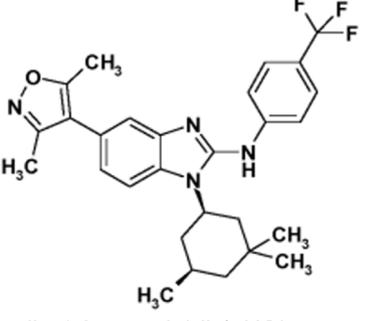
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 2-21-1	 <p data-bbox="480 1086 1059 1200">5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p data-bbox="1059 427 1418 739">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 55 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30:0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =10,0-11,9 min.</p> <p data-bbox="1059 981 1418 1200">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,20 (m, 4H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,75-1,94 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 9,30 (s, 1H).</p>
35 40 45 50 2-21-2	 <p data-bbox="480 1921 1059 2027">5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 1200 1418 1512">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 55 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30:0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r =25,4-28,4 min.</p> <p data-bbox="1059 1809 1418 2027">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,20 (m, 10H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,75-1,94 (m, 3H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,85 (d, 2H), 9,31 (s, 1H).</p>

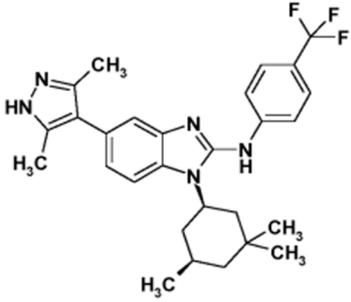
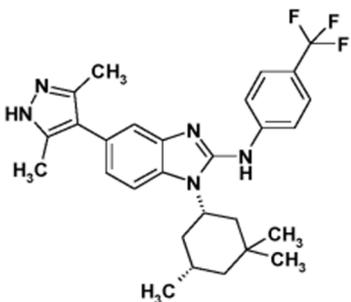
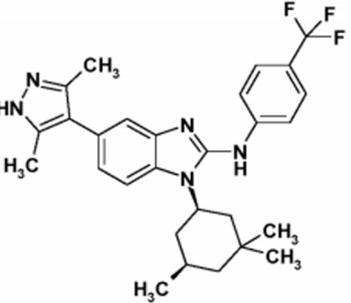
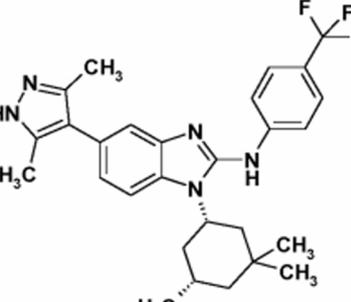
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-22 (1-2; 1217500-54-3)</p>	<p>  y  (±) 5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-((trifluorometilo)sulfanilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS (método B): T_r = 1,63 min; m/z = 500,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,89-1,20 (m, 10H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,70-1,97 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,61-6,73 (m, 1H), 7,48-7,73 (m, 5H), 7,78-7,92 (m, 3H), 9,28 (s, 1H), 12,7 (muy br., 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>2-23 (1-3; 16114-47-9)</p>	<p>  y  (±) 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS: T_r = 1,59 min; m/z = 497,2 (ES+, M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93-1,17 (m, 10H), 1,29-1,52 (m, 2H), 1,73-1,96 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,71 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 9,32 (s, 1H).</p>

(Continuación)

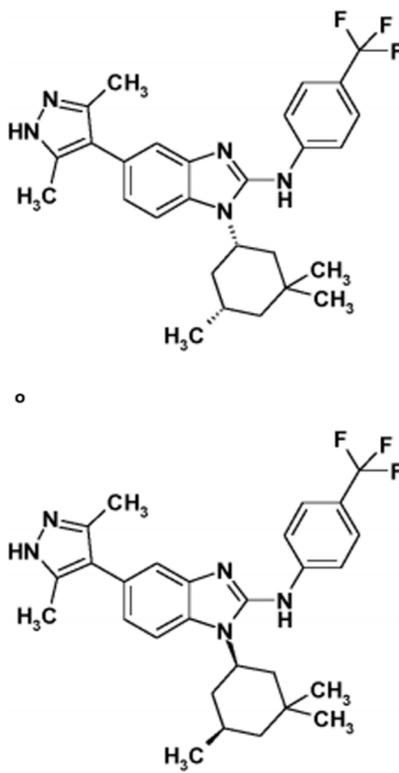
Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
5 10 15 20 25 30 35 2-23-1	 <p data-bbox="587 792 954 808">o</p>  <p data-bbox="480 1160 1059 1240">5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A</p>	<p data-bbox="1059 465 1418 763">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 65 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1: 1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 10,1-12,5 min.</p> <p data-bbox="1059 987 1418 1211">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,93-1,02 (m, 6H), 1,02-1,15 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (dd, 3H), 7,92 (d, 2H), 9,32 (s, 1H).</p>
40 45 50 55 60 65 2-23-2	 <p data-bbox="587 1606 954 1621">o</p>  <p data-bbox="480 1973 1059 2045">5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 1256 1418 1554">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 65 mg en 3 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1: 1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70: 30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 21,4 a 26,4 min.</p> <p data-bbox="1059 1823 1418 2047">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,02 (m, 6H), 1,02-1,16 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 2H), 1,73-1,94 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,71 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (dd, 3H), 7,92 (d, 2H), 9,32 (s, 1H).</p>

(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>2-24 (1-3; 947533-31-5)</p>	<p>  y  (±) 5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina </p>	<p>UPLC-MS (método B): T_r = 1,55 min; m/z = 496,3 (ES+, M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,87-1,20 (m, 10H), 1,32-1,52 (m, 2H), 1,71-1,98 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,19 (d, 6H), 4,68 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,52-7,72 (m, 3H), 7,85-7,95 (m, 2H), 9,26 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>2-24-1</p>	<p>  o  5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero A </p>	<p>Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 33 mg en 2 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30: 0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 7,0-8,1 min.</p> <p>$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-1,18 (m, 10H), 1,33-1,52 (m, 2H), 1,74-1,98 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,18 (d, 6H), 4,68 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,52-7,70 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 9,28 (muy br., 1H), 12,19 (muy br., 1H).</p>

65

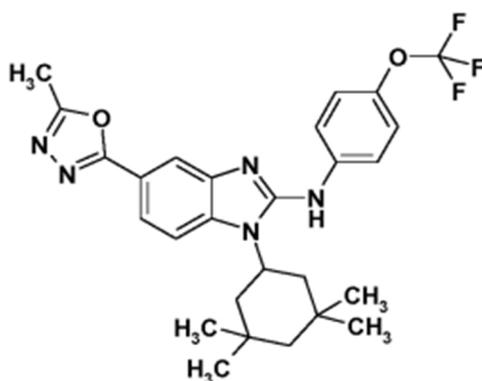
(Continuación)

Ejemplo, (intermedio; ácido borónico: CAS-RN)	Estructura/Nombre	Métodos/datos analíticos
2-24-2	 <p data-bbox="480 1220 1059 1296">5-(3,5-dimethyl-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina, enantiómero B</p>	<p data-bbox="1059 436 1417 739">Sistema: Agilent Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA, 5 μM 250x20 mm; inyección: 33 mg en 2 x 0,5 ml de diclorometano/metanol (1:1); disolvente: hexano/etanol/dietilamina (70:30:0,1); flujo: 20 ml/min; detección: UV 254 nm; T_r = 12,2 a 14,5 min.</p> <p data-bbox="1059 1041 1417 1296">$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-1,01 (m, 6H), 1,01-1,29 (m, 4H), 1,33-1,53 (m, 2H), 1,73-1,96 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,18 (d, 6H), 4,69 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,26 (muy ancho, 1H), 12,18 (muy ancho, 1H).</p>

Ejemplo 2-25

5-(5-Metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-bencimidazol-2-amina

[0208]



[0209] Una solución de *N'*-acetilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)-fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbohidrazida (330 mg) (Intermedio 1-6) en cloruro de fosforilo (5,0 ml) se agitó a 110°C durante 10 h. Después de eliminar el cloruro de fosforilo, se añadió NaOH acuoso al 10% (pH 12) seguido de extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a *vacío*

seguido de cromatografía del producto bruto. El compuesto deseado se obtuvo con un rendimiento del 10% (en 3 etapas, 12 mg).

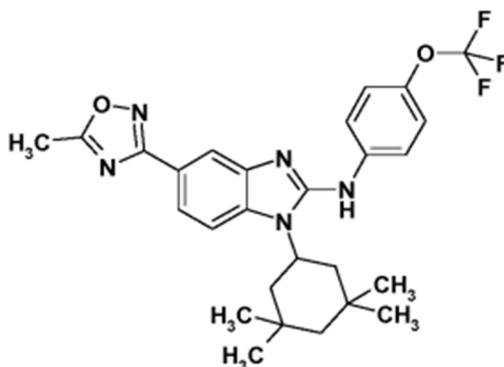
ESI +: 514 [M+1]

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,23-1,42 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,58-4,76 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,16 (d, 1H).

Ejemplo 2-26

5-(5-Metilo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-N-[4-(trifluoro-metoxi)fenilo]-1H-bencimidazol-2-amina

[0210]

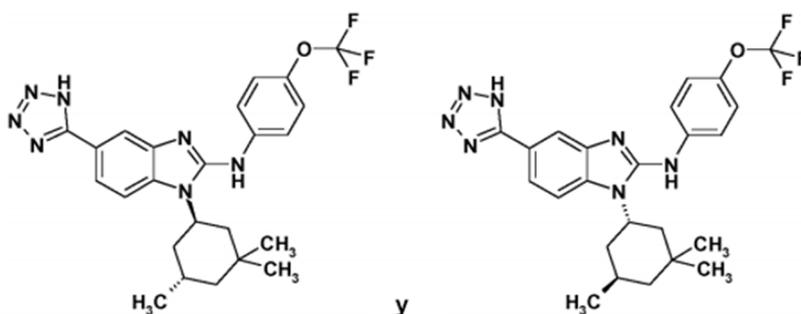


[0211] a una solución de 5-N'-hidroxi-2-[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-1H-bencimidazol-5-carboximidamida (245 mg) (Intermedio 1-7) en tolueno (5,0 ml) se añadieron cloruro de acetilo (33 μL, 0,45 mmol) y la NEt₃ (75 μL, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a 125°C durante 10 h. Después de la eliminación del disolvente y la posterior purificación por cromatografía, se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 18% (32 mg, en 3 pasos). ESI +: 514 [M+1] ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,1-20-1,40 (m, 2H), 1,57-1,60 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 4,55-4,79 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,63-7,83 (m, 4H), 7,94 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

Ejemplo 2-27

(±) 5-(1H-tetrazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina

[0212]



[0213] 50 mg (0,11 mmol) (±) 2-[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino-1-[(trans)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (intermedio 1-8) y 6 mg (0,09 mmol) hierro(III) acetato se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (4,5 ml) y metanol (0,5 ml). Finalmente, se añadieron 42 mg (0,36 mmol) de trimetilsililazida. Se pasó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos; el vial se selló y se calentó a 90°C durante 60 h. A la mezcla se le añadió agua y se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, el disolvente se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna de HPLC, dando 32 mg (55%) del producto deseado.

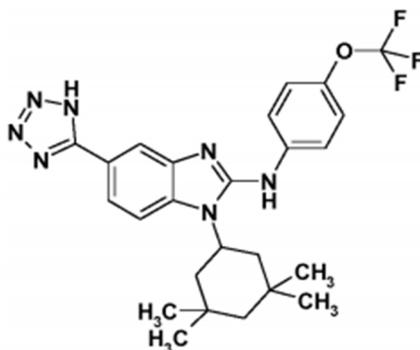
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,65 (br. m, 1H), 2,23-2,41 (m, 2H), 4,74 (br. m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

UPLC-MS (Método A): T_r = 1,34 min; MS (ES+, M+1) 486,2; MS (ES-, M-1) 484,2.

Ejemplo 2-28

1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)-fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

[0214]



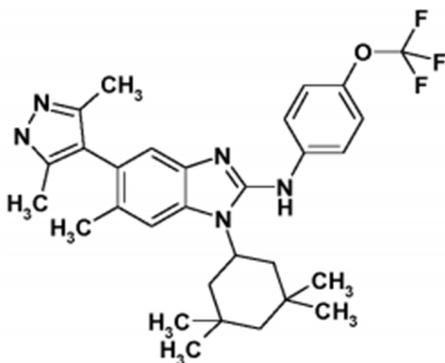
[0215] 100 mg (0,22 mmol) de 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carbonitrilo (Intermedio 1-7, paso 1) y 12 mg (0,09 mmol) de hierro (III) acetato se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) y metanol (1 ml). Finalmente se añadieron 83 mg (0,72 mmol) de trimetilsililazida. Se pasó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, se selló el vial y se calentó a 80°C durante 15 h. Debido a la baja conversión, se añadieron más acetato de hierro (III) (0,4 eq) y trimetilsililazida (6 eq.). La mezcla se agitó a 90°C durante 67 h. Se añadió gel de sílice y se eliminó el disolvente. El residuo se sometió directamente a cromatografía flash con un cartucho de gel de sílice (biotage, KP-SIL, gradiente de diclorometano/metanol). Siguió una purificación adicional por cromatografía en columna de HPLC, produciendo 55 mg (50%) del producto deseado.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,98 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 1,23-1,41 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 2,08 (t, 2H), 4,68 (br. m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H), 7,80-7,86 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). UPLC-MS (Método A): T_r = 1,38 min; MS (ES+, M+1) 500,3; MS (ES-, M-1) 498,3.

Ejemplo 2-29

5-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina

[0216]



[0217] Una suspensión de 5-bromo-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluoro-metoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina (intermedio 1-4; 100 mg, 0,19 mmol), carbonato de sodio (60 mg, 0,5 mmol) y 3,5-dimetilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1*H*-pirazol (CAS N° [857530-80-4]; 84 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se desgasificó agua (0,25 ml) usando argón en un tubo de microondas durante 10 min. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (14 mg, 0,02 mmol) y se selló el tubo. La reacción se calentó mediante irradiación de microondas durante 5 h a 140°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (BIOTAGE SP4, cartucho Biotage de 30 g) usando acetonitrilo y agua que contenía tampón de bicarbonato de amonio 10 mM pH 10 (3:97 a 100:0) para dar el compuesto del título (5,6 mg, 5,4%).) como un sólido de color púrpura pálido. UPLC-MS (Método H): T_r = 3,36 min; m/z = 540 (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,96 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,52 (d, 2H), 1,94 (br. s, 6H),

2,06 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 2-30

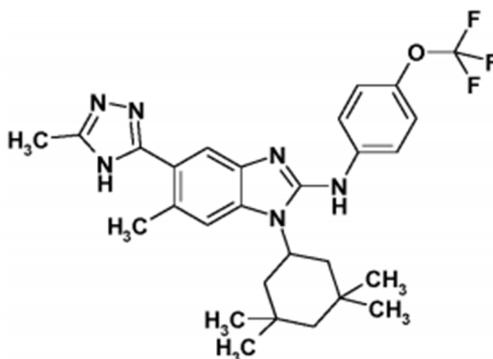
5 **6-metilo-5-(5-metilo-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina**

[0218]

10

15

20



25

[0219] a una solución de *N*-[(1*E*)-1-(dimetilamino)etilideno]-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto intermedio 15; 50 mg, 0,09 mmol) en ácido acético (1 mL), se añadió hidrato de hidrazina (0,015 mL, 0,31 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante 30 min. La reacción se enfrió, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio sólido, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título (19 mg, 39%) como un sólido incoloro.

UPLC-MS (Método G): $T_r = 0,60$ min; $m/z = 527$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,73 (s, 6H), 0,96 (s, 6H), 1,20-1,41 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,95 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

30

35

Ejemplo 2-31

(±) **5-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(*cis*)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina**

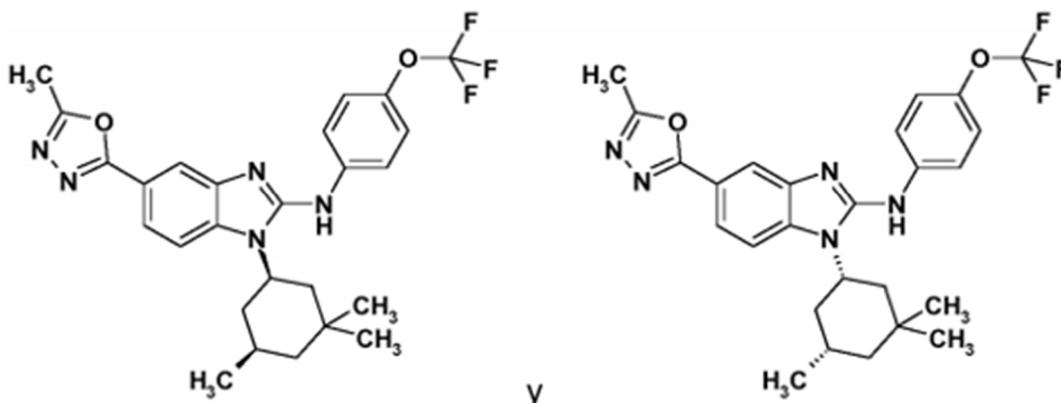
40

[0220]

45

50

55



60

[0221] 200 mg (0,37 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina (Intermedio 1-9), 60 mg (0,37 mmol) 2-bromo-5-metilo-1,3,4-oxadiazol (disponible comercialmente, CAS-RN: 864750-58-3), 30 mg (0,04 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) y 117 mg (1,1 mmol) de sodio Se calentó carbonato en 3,9 ml de dioxano (desgasificado) y 0,55 ml de agua (desgasificada) a 110°C durante 90 min en un horno microondas. Debido a una reacción incompleta, se añadieron 20 mg adicionales de catalizador y se continuó calentando a 110°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y se eluyó con acetato de etilo (250 ml) mediante una columna FLAS (20 g). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC produciendo 27,8 mg (14,4%) del compuesto del título.

65

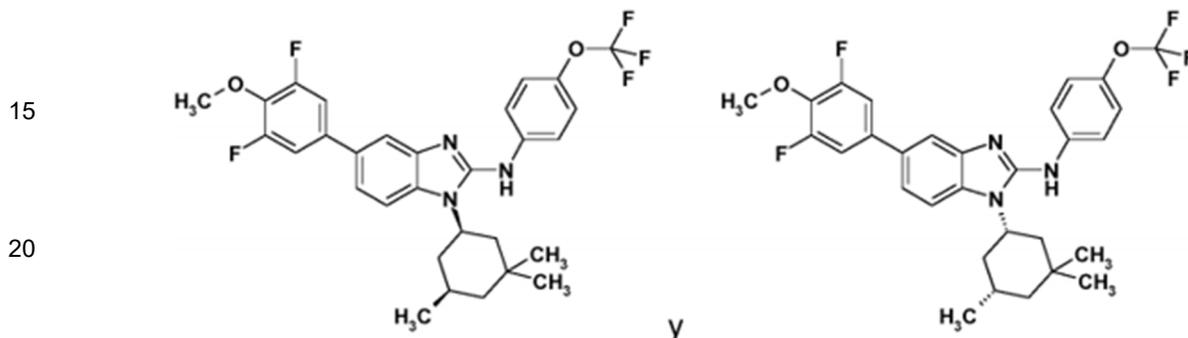
UPLC-MS: $T_r = 1,46$ min; $m/z = 500,2$ (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,18 (m, 10H), 1,31-1,52 (m, 2H), 1,68-1,99 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,70 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78-7,92 (m, 3H), 9,21 (s, 1H).

5 Ejemplo 2-32

(±) **5-(3,5-difluoro-4-metoxifenilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina**

10 [0222]

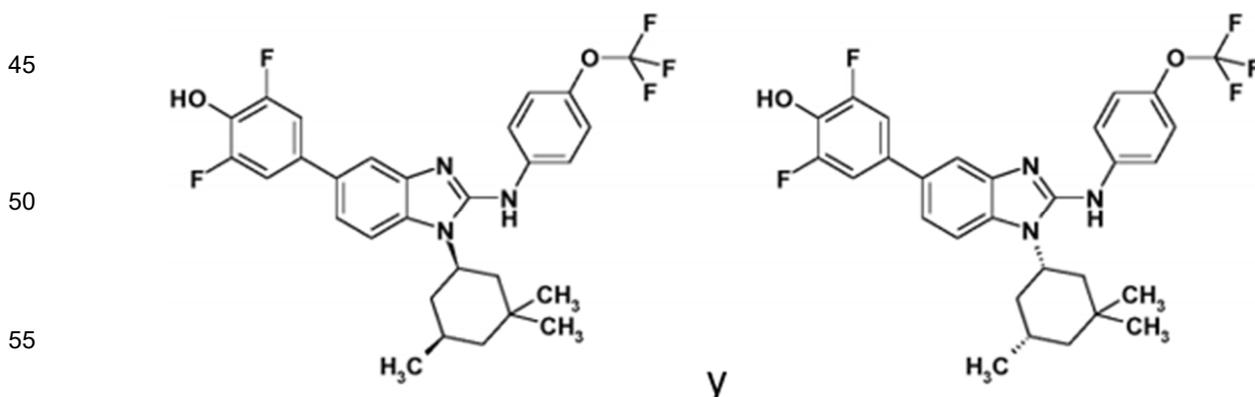


25 [0223] 200 mg (0,37 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina (Intermedio 1-9) 82,1 mg (0,37 mmol) de 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxibenceno (disponible comercialmente, CAS-RN: 104197-14-0), 30 mg (0,04 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 117 mg (1,1 mmol) de carbonato de sodio en 3,9 ml de dioxano (desgasificado) y 0,55 ml de agua (desgasificada) se calentaron a 110°C durante 90 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se eluyó con acetato de etilo (250 ml) mediante una columna FLAS (20 g). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC produciendo 81,8 mg (37,7%) del compuesto del título. UPLC-MS: $T_r = 1,68$ min; $m/z = 560,2$ (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,18 (m, 10H), 1,32-1,52 (m, 2H), 1,68-2,00 (m, 3H), 2,06 (t, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,67 (d, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 9,11 (s, 1H).

35 **Ejemplo 2-33**

(±) **2,6-difluoro-4-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino}-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)fenol**

40 [0224]



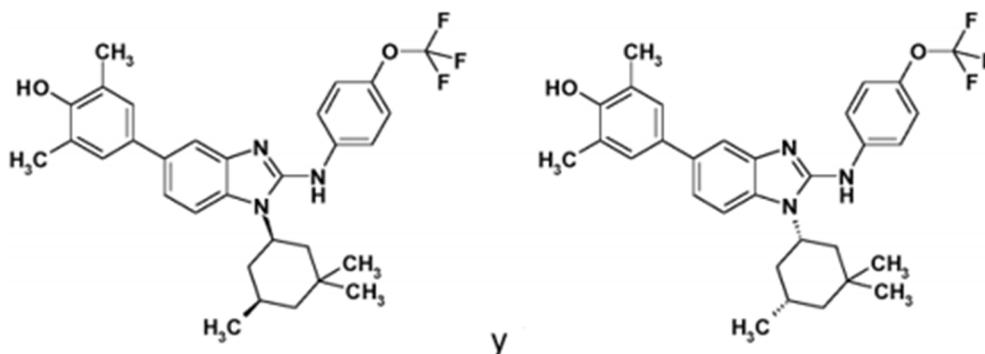
60 [0225] 200 mg (0,37 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina (Intermedio 1-9), 76,9 mg (0,37 mmol) de 4-bromo-2,6-difluorofenol (disponible comercialmente, CAS-RN: 104197-13-9), 30 mg (0,04 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 117 mg (1,1 mmol) de carbonato de sodio en 3,9 ml de dioxano (desgasificado) y 0,55 ml de agua (desgasificados) se calentaron a 110°C durante 90 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se eluyó con acetato de etilo (250 ml) mediante una columna FLAS (20 g). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC produciendo 30,5 mg (14,4%) del compuesto del título. UPLC-MS: $T_r = 1,44$ min; $m/z = 546,2$ (M+1).

65

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-1,18 (m, 10H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,68-1,99 (m, 3H), 2,05 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 7,22-7,45 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 10,03 (br., 1H).

Ejemplo 2-34 (\pm) **2,6-dimetilo-4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo] fenol**

[0226]



[0227] 200 mg (0,37 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina (Intermedio 1-9) 74 mg (0,37 mmol) de 4-bromo-2,6-dimetilfenol (disponible comercialmente, CAS-RN: 2374-05-2), 30 mg (0,04 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 117 mg (1,1 mmol) de carbonato de sodio en 3,9 ml de dioxano (desgasificado) y 0,55 ml de agua (desgasificados) se calentaron a 110°C durante 90 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se eluyó con acetato de etilo (250 ml) mediante una columna FLAS (20 g). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC produciendo 7 mg (3%) del compuesto deseado.

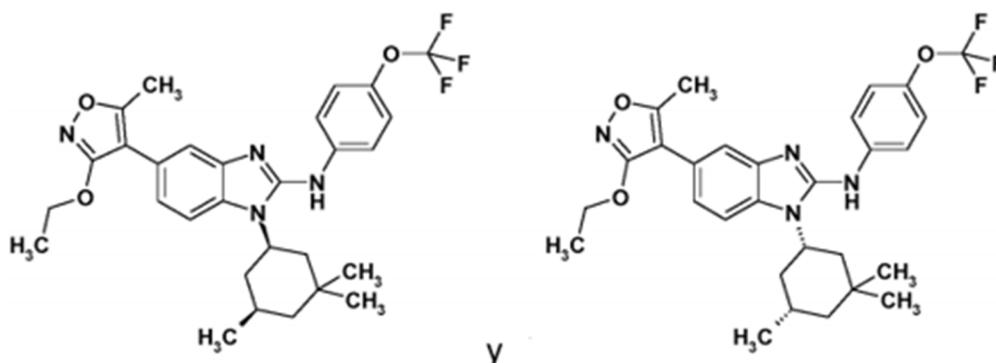
UPLC-MS (método B): T_r = 1,68 min; m/z = 538,3 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89-1,25 (m, 10H), 1,40 (d, 1H), 1,59 (d, 1H), 1,70-2,01 (m, 3H), 2,10 (t, 1H), 2,20 (s, 6H), 4,69 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,60-7,84 (m, 3H), 8,32 (d, 1H), 10,1 (muy br., 1H).

Ejemplo 2-35

(\pm) **5-(3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-y)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(cis)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina**

[0228]



[0229] 200 mg (0,37 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina (Intermedio 1-9) 75,8 mg (0,37 mmol) de 4-bromo-3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol (disponible comercialmente, CAS-RN: 169310-98-9), 30 mg (0,04 mmol) 1,1'-(bisdifenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 117 mg (1,1 mmol) de carbonato sódico en 3,9 ml de dioxano (desgasificado) y 0,55 ml de agua (desgasificada) se calentaron a 110°C durante 90 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se eluyó con acetato de etilo (250 ml) mediante una columna FLAS (20 g). Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC produciendo 89,1 mg (37,9%) del compuesto del título.

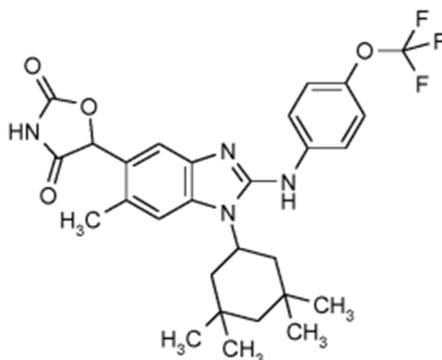
UPLC-MS: T_r = 1,32 min; m/z = 543,3 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,88-1,18 (m, 10H), 1,20 (t, 3H), 1,33-1,49 (m, 2H), 1,69-1,98 (m, 3H), 2,07 (t, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 4,66 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78-7,89 (m, 2H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 2-36

5 **5-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo]-1,3-oxazolidina-2,4-diona**

[0230]



[0231] A una solución de [5-(2,4-dioxo-1,3-oxazolidina-5-ilo)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilo-ciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-ilo][4-(trifluorometoxi)fenilo]carbamato de etilo (intermedio 1-10; 42 mg, 0,07 mmol) en metanol (5 ml) y agua (1 ml), se añadió hidróxido de sodio (6 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (10 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó triturando con diclorometano para dar el compuesto del título (36 mg, 97%) como un sólido incoloro.

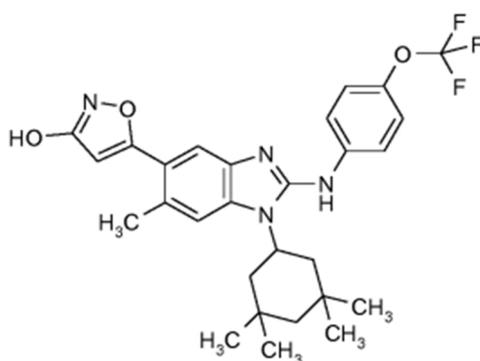
UPLC-MS (Método F): $T_r = 0,75$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (300 MHz, Metanol-d₄): δ [ppm] = 0,86 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,34 (s, 2H), 1,62 (d, 2H), 2,10 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 5 H), 7,44 (s, 1H).

Ejemplo 2-37

5 **5-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo]-1,2-oxazol-3-ol**

[0232]



[0233] *N*-Hidroxi-2-[2-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo]-1,3-dioxolan-2-ilo]acetamida (intermedio 1-11; 78 mg, 0,04 mmol, 33% de pureza) se disolvió en ácido clorhídrico (3 mL, 9,90 mmol, 3,3 M en metanol) y se agitó a 70°C durante 5 h. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio sólido y se concentraron al vacío. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (BIOTAGE SP4, cartucho Biotage de 30 g) usando acetonitrilo y agua que contenía bicarbonato de amonio 10 mM a un tampón de pH 10 (10:90 a 100:0) para dar el compuesto del título (20 mg, 43%) como un sólido incoloro.

UPLC-MS (Método F): $T_r = 0,79$; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,95 (s, 6H), 1,07 (s, 6H), 1,20-1,42 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 2,49 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,60-7,70 (m, 3H), 9,02 (br s, 1H).

[0234] Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir a cualquier sal como se describe en el presente documento, por cualquier método que se conoce por la persona experta en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

[0235] Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los fines de esta invención, es un mamífero, incluido un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inofensivo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no invalide los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferiblemente aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica utilizando cualquier forma unitaria de dosificación convencional eficaz, incluidas preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares. Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cáscara dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.

[0236] En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden comprimir con bases convencionales para tabletas tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a facilitar la disgregación y disolución de la tableta después de la administración, como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de la tableta y evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de las tabletas y ponches, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, tintes, colorantes y aromatizantes como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptable para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes varios otros materiales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

[0237] Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0238] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o p-hidroxibenzoato de n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes como sacarosa o sacarina.

[0239] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente y conservante, como parabenos de metilo y propilo y agentes aromatizantes y colorantes.

5 [0240] Los compuestos de esta invención también se pueden administrar parenteralmente, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasnovial, intramuscular, o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en preferiblemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol como 2,2-dimetilo-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable como un jabón o un detergente, un agente de suspensión como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

15 [0241] Son ilustrativos de los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos de metales alcalinos, amonio y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetilo dialquilo amonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) o de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

25 [0242] Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También se pueden utilizar de forma ventajosa conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidrófilo lipófilo (EHL), preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el EHL anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el EHL deseado.

35 [0243] Son ilustrativos de tensioactivos utilizados en formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de óxido de etileno de alto peso molecular con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

40 [0244] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser de origen natural fosfátido tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.

50 [0245] La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo, suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

55 [0246] Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado que no irrita, que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

60 [0247] Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 5.023,252, expedida el 11 de junio de 1991). Dichos parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0248] Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesfera polimérica y en gel polimérico que son conocidas en la técnica.

[0249] Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de administración mecánico. La construcción y uso de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es conocido en la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de suministro de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Un tal sistema de administración implantable, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.011,472, expedida el 30 de abril de 1991.

[0250] Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente denominados vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias: Powell, MF et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238-311; Strickley, RG " Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349; y Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171.

[0251] Ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que pueden usarse como apropiados para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CCl-CClF₂ y CCIF₃);

agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estirenobutadieno);

agentes tamponadores (los ejemplos incluyen, entre otros, metafosfato de potasio, fosfato dipotásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato)

agentes portadores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua para inyección bacteriostática)

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, entre otros, edetato disódico y ácido edético)

colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramelo y óxido férrico rojo);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa)

aromatizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes de levigación (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüento hidrófilo, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosas);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen pero no se limitan

a alcoholes monohidroxi o polihidroxi, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para riego);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, entre otros, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes de tabletas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

diluyentes de comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

agentes de revestimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes de compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato cálcico dibásico);

desintegrantes de tabletas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón);

deslizantes para tabletas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para tabletas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, entre otros, dióxido de titanio);

agentes de pulido de tabletas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol y estearato de polioxietileno).

[0252] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden ilustrar como sigue:

Solución estéril IV: Una solución al 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se puede hacer usando agua estéril, inyectable, y el pH se ajusta si es necesario. La solución se diluye para su administración a 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5% y se administra como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 min.

Polvo liofilizado para administración intravenosa: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32 - 327 mg/ml de citrato de sodio y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% a 0,2 - 0,4 mg/ml y se administra ya sea en bolo intravenoso o por infusión intravenosa durante 15 a 60 min.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cáscara dura: una gran cantidad de cápsulas unitarias se preparan llenando cápsulas de galantina duras estándar de dos piezas cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de magnesio estearato.

Cápsulas de gelatina blanda: una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se prepara e inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

Comprimidos: Se preparan un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación sea 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o retrasar la absorción.

Tabletas/cápsulas de liberación inmediata: Estas son formas sólidas de dosificación oral preparadas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución y administración inmediata del medicamento. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Terapias de combinación

[0253] El término "combinación" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la técnica y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

[0254] Una "combinación fija" en la presente invención se utiliza como es conocido por el experto en la técnica y se define como una combinación en donde dicho ingrediente primero activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes mezclados para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

[0255] Una combinación no fija o "kit de partes" en la presente invención se usa como se conoce por los expertos en la técnica y se define como una combinación en donde dicho ingrediente primero activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de combinación no fija o kit de partes es una combinación en donde dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o el kit de partes se pueden administrar por separado, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonados.

[0256] Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos cuando la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención se refiere también a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes quimioterapéuticos o agentes anticancerosos conocidos, por ejemplo, agentes anti-hiperproliferativos u otros agentes indicativos, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes indicativos incluyen, entre otros, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores del ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

[0257] El término "agentes anti-cáncer quimioterapéuticos", incluye pero no se limita a 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolínato cálcico, capexibustina, carbolamina, cetuximab, clorambucilo,

clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, copanlisib, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, darbepoyetina alfa, denitabitoxina, degaucina, deunixetina alfa, denitabitoxina, degaucina cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolo mab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, encocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplantino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestacilo, fadrozol, filustinamida, fluraminamida, fluradamida, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxí carbamida, I-125 semillas, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonanidamina, masoproxitrina, metrotropoxiproxilo, metoxsaleno, metilo aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronito I, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia génica p53-103, paclitaxel, paladio, paliciferina panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemtrexed, pentazocina, pentostatina, plomocina, perfosfamida, picibanilo, pirarubiesicina, plerixamidina, polibanilo, pirarubiesicina, plerixaforato K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sipulebuxano-sódico, sipulebuzostim glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treostopán, tretinoína, trimetanina, trimeprofan vaporetada, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalamero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina

[0258] Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con proteínas terapéuticas. Tales terapias proteicas adecuadas para el tratamiento del cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales supraagonísticos de interferón (por ejemplo, interferón α , β o γ), Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukin diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecaserminina, rinizumabato, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapéutica basada en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN -311, endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotida, CAT-3888, labetuzumab, partícula alfa emisor de lintuzumab ligado a radioisótopos, MS-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleucina, galiximab, HPV-16-E7, jabalina - cáncer de próstata, jabalina - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales útiles como proteína terapéutica incluyen, pero no se limitan a, muromonabCD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromizumab-CD3, palomizumab, basiliximab e infliximab.

Un compuesto de fórmula general (I) como se define en este documento se puede administrar opcionalmente en combinación con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, triciribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus, ZSTK-474.

[0259] Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,
- (4) proporcionan el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,
- (5) proporcionan una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionan un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con tratamientos de quimioterapia estándar,
- (7) proporcionan un mayor tiempo para la progresión del tumor, y/o
- (8) producen resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes utilizados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer

producen efectos antagonistas.

Métodos de células sensibilizantes a la radiación

5 **[0260]** Un compuesto de la presente invención se puede usar para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento por radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible al daño del ADN y la muerte celular de lo que sería la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

10 **[0261]** Así, la presente invención también proporciona un compuesto para uso en un método para matar una célula, en donde a una célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

15 **[0262]** La presente invención también proporciona un compuesto para uso en un método para hacer una célula más susceptible a la muerte celular, en donde la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para provocar o inducir la célula muerte. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un método, o una combinación de los mismos, con el fin de causar daño al ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o matar la célula.

20 **[0263]** En una realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un agente que daña el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que daña el ADN para matar la célula. Los agentes que dañan el ADN útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes cancerígenos y agentes mutágenos.

25 **[0264]** En otra realización, se destruye una célula tratando la célula con al menos un método para causar o inducir daño al ADN. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, la activación de una vía de señalización celular que da como resultado daño al ADN cuando se activa la vía, la inhibición de una vía de señalización celular que resulta en daño al ADN cuando se inhibe la vía e inducir un cambio bioquímico en una célula, en donde el cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación del ADN en una célula, evitando así la reparación del daño del ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daño del ADN en una célula.

30 **[0265]** En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula de forma concomitante con la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de que haya comenzado la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

35 **[0266]** En otro aspecto, la célula es in vitro. En otra realización, la célula está in vivo.

40 **[0267]** Como se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención efectivamente inhiben isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H) y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en donde el crecimiento celular descontrolado, la proliferación y/o la supervivencia, las respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas se ven afectadas por la inhibición de la isocitrato deshidrogenasa 1 mutada (mIDH1 R132H), como por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

50 **[0268]** De acuerdo con otro aspecto, por lo tanto, la presente invención abarca un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se mencionó anteriormente.

55 **[0269]** Por tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

[0270] Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos anteriores son enfermedades del crecimiento incontrolado de células, la proliferación y/o supervivencia, inapropiadas respuestas inmunes celulares, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas con un crecimiento celular incontrolado, la proliferación y/o supervivencia, respuestas inmunitarias celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

[0271] El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "inapropiadas respuestas inmunes celulares, o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", como se usa en este documento, es de entenderse como una respuesta que es menor o mayor de lo normal, y que está asociado con, es responsable de, o da lugar a la patología de dichas enfermedades.

[0272] Preferiblemente, el uso es en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en donde las enfermedades son tumores hemotológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Método de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

[0273] También se describe un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación y/o división celular y/o producir apoptosis. Este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; etc. que es eficaz para tratar el trastorno.

[0274] Los trastornos hiperproliferativos incluyen, entre otros, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia benigna de próstata (HPB), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

[0275] Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobulillar in situ.

[0276] Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

[0277] Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a, glioma de tronco encefálico y glioma hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, astrocitoma anaplásico, astrocitoma difuso, glioblastoma, oligodendroglioma, glioblastoma secundario multiforme y tumor neuroectomático.

[0278] Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de endometrio, cuello uterino, ovario, vagina y vulva, así como sarcoma del útero.

[0279] Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivales.

[0280] Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renales papilares humanos.

[0281] Los cánceres de ojos incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma. Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

[0282] Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

[0283] Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

[0284] Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

[0285] Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

[0286] Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

[0287] El término "tratar" o "tratamiento" como se indica en este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, aligerar, mejorar la condición, *etc.*, de una enfermedad o trastorno, como un carcinoma.

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

[0288] Se describen además métodos para tratar trastornos y enfermedades asociadas con angiogénesis excesiva y/o anormal.

[0289] Expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Varias condiciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía del prematuro [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; ver, Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, reestenosis in-stent, reestenosis del injerto vascular, etc. Además, el aumento del riego sanguíneo asociado con cáncer y tejido neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un rápido agrandamiento del tumor y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para las células renegadas, fomentando la metástasis y la consiguiente propagación del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de dichos tipos de células.

Dosis y administración

[0290] Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas estándar de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de esta invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo que se administrará en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la condición tratada.

[0291] La cantidad total del ingrediente activo a administrar oscilará generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles variarán de una a tres dosis al día a una dosis de una vez cada cuatro semanas. En adición, "descanos de medicación" en donde un paciente no se dosifica con un fármaco durante un cierto período de tiempo, pueden ser beneficiosos para el balance global entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluidas las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria promedio será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

[0292] Por supuesto, el régimen de dosificación específico inicial y continuo para cada paciente variará según la naturaleza y gravedad de la afección como se determina por el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y el estado general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. Los expertos en la técnica pueden

determinar el modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable o composición del mismo usando pruebas de tratamiento convencionales.

5 **[0293]** Preferiblemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

10 **[0294]** Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en la terapia y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pre-tratamiento del crecimiento del tumor.

[0295] Los métodos de prueba para una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la técnica.

15 **[0296]** Los experimentos de ensayo ejemplar descritos en la presente memoria sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos:

20 **[0297]** Se ensayaron ejemplos en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se prueban más de una vez, los datos se informan como valores promedio o como valores medianos, en donde

- el valor promedio, también conocido como el valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces probado, y
- 25 • el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifica en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

30 **[0298]** Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de las pruebas de uno o más lotes sintéticos.

Ensayo bioquímico de IDH1 R132H mutante

35 **[0299]** mIDH1 cataliza la reducción dependiente de NADPH de alfa-cetoglutarato (α -KG) a (2R)-2-hidroxi-glutarato (2-HG). El consumo de NADPH se midió mediante lectura luminiscente.

40 **[0300]** Las reacciones bioquímicas se realizaron a 32°C en placas de 384 pocillos usando un volumen de reacción de 41 μ L y las siguientes condiciones de tampón de ensayo: Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 20 mM, 0,05% de BSA, 0,01% de Brij, 1 μ M de NADPH y 250 μ M de α -KG. La enzima IDH1 R132H se utilizó en una concentración final de 1,5 nM. Los compuestos de prueba se utilizaron en un intervalo de concentración entre 0,002 y 10 μ M. La concentración final de DMSO fue del 2,4%.

45 **[0301]** La reacción se incubó durante 30 minutos, a continuación, 40 μ L de mezcla de detección (0,75 μ g/ml de luciferasa, 0,02 U/ml oxidoreductasa, 4 μ g/ml FMN, 2 μ l/ml Decanal/Etanol, 50 mM Tris pH 7,5, glicerina al 0,5%, Tween-20 al 0,01%, BSA al 0,05%) se añadió. La luminiscencia se midió en un lector luminiscente (tiempo de medición de 10 segundos, período de integración de 1 segundo, sensibilidad del 30%). La disminución de la luminiscencia es proporcional a la actividad de mIDH1. Valores de CI₅₀ se determinan por interpolación a partir de gráficas de luminiscencia relativa frente a concentración de inhibidor.

50

Tabla 2:

Valores de CI₅₀ de ejemplos seleccionados en ensayo bioquímico mutante IDH1 R132H	
Ejemplo	IDH1 R132H mutante CI₅₀ [μM]
2-1	0,12
2-1-1	0,24
2-1-2	0,07
2-2	0,07
2-3	0,46
2-4	0,08
2-5	0,09
2-5-1	0,67
2-5-2	1,54

55

60

65

(Continuación)

Valores de CI_{50} de ejemplos seleccionados en ensayo bioquímico mutante IDH1 R132H		
Ejemplo	IDH1 R132H mutante CI_{50} [μ M]	
5	2-7	0,11
	2-8	0,13
	2-9	0,18
	2-10	0,14
10	2-10-1	0,30
	2-10-2	0,14
	2-11	0,21
	2-12	0,10
15	2-12-1	4,3
	2-12-2	1,6
	2-13	1,1
	2-13-1	0,24
	2-13-2	1,0
20	2-14	1,3
	2-15	1,5
	2-16	0,29
	2-16-1	7,8
	2-16-2	0,78
25	2-17	0,44
	2-18	4,0
	2-19	1,9
	2-20	10
	2-21	10
30	2-21-1	1,1
	2-21-2	0,29
	2-22	0,77
	2-23	10
35	2-23-1	10
	2-23-2	0,18
	2-24	10
	2-24-1	10
	2-24-2	0,14
40	2-25	0,13
	2-26	0,22
	2-27	1,8
	2-28	0,07
45	2-29	4
	2-30	0,12
	2-31	0,39
	2-32	10
	2-33	0,67
50	2-34	0,18
	2-35	0,24
	2-36	0,014
	2-37	0,03

55 **Ensayo celular IDH1 mutante**

60 **[0302]** Los niveles de (2R)-2-hidroxi-glutarato (2HG) se midieron en el medio de una línea celular con sobreexpresión de proteína de deshidrogenasa de isocitrato (MIDH) mutada. MIDH cataliza la reducción dependiente de NADPH de alfa-cetoglutarato a 2-HG. Las células (LN229 R132H, Mohrenz et al., Apoptosis (2013) 18: 1416-1425) se cultivaron en DMEM que contenía FCS al 10%. Se recolectaron con tripsina y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las células se incubaron durante la noche a 37°C en 5% de CO₂. Al día siguiente, se añadieron compuestos de prueba a cada pocillo celular. La concentración final de DMSO fue del 0,1% y se incluyeron controles de DMSO. A continuación, las placas se colocaron en una incubadora durante 24 horas.

65 **[0303]** 2-HG se midió según Balss et al. (Acta Neuropathol (2012) 124: 883-891). Brevemente, se añadió HClO₄ a cada pocillo y se centrifugaron las placas. Se extraen alícuotas y se incuban con hidroxiglutarato deshidrogenasa

(HGDH), diaforasa, NAD⁺ y resazurina. La conversión de resazurina en resorufina se detectó mediante espectroscopía de fluorescencia a Ex 540 nm MS 600 nm. El aumento de la fluorescencia es proporcional a la producción de 2-HG. Los valores de CI₅₀ se determinan por interpolación a partir de gráficas de relación de fluorescencia frente a la concentración de inhibidor.

5

Tabla 3:

Valores de CI₅₀ de ejemplos seleccionados en ensayo celular IDH1 mutante	
Ejemplo	IDH1 CI₅₀ mutante [μM]
2-1	0,90
2-2	0,36
2-4	0,60
2-5	4
2-5-2	1,5
2-7	1,2
2-8	2,0
2-9	2,0
2-10	2,0
2-10-1	10
2-10-2	3,0
Ejemplo	IDH1 CI₅₀ mutante [μM]
2-11	2,8
2-12	8,0
2-13	5,0
2-19	10
2-20	4,0
2-21-1	10
2-21-2	2,5
2-22	2,5
2-23-2	10
2-24-2	7,0
2-26	10
2-28	0,20
2-29	2,7
2-30	1,5
2-36	0,022
2-37	0,25

40

45

50

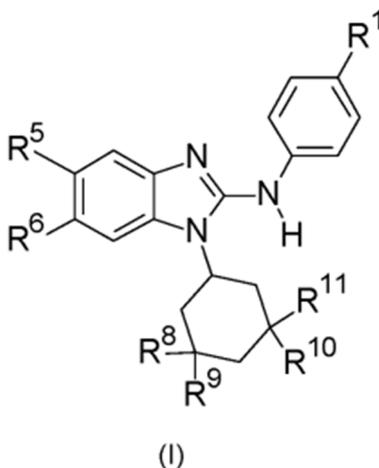
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, ciano, (C₁-C₆-alquilo)-S-, y (C₁-C₆-haloalquilo)-S-;

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alqueno)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alqueno)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, y C₁-C₆-alcoxi;

R⁸ representa un grupo C₁-C₃-alquilo;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno y C₁-C₃-alquilo;

R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, y (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente uno del otro seleccionados entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₂-C₆-alquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, H₂N-(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)N(H)(C₂-C₆-alquilo)-, (C₁-C₃-alquilo)₂N(C₂-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, de 4 a 6 miembros heterocicloalquilo, fenilo, heteroarilo, fenilo-(C₁-C₆-alquilo)-, y heteroarilo (C₁-C₆-alquilo)-;

en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)NH₂;

o

R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 4-6 miembros; dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₃-C₆-cicloalquiloxi, amino, hidroxilo, halógeno y ciano;

o dicho heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno; R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₆-alquilo, HO-(C₁-C₆-alquilo)-, C₃-C₆-cicloalquilo, HO-(C₃-C₆-cicloalquilo)-, C₁-C₆-haloalquilo, (C₁-C₃-alcoxi)-(C₁-C₆-alquilo)-, fenilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros;

en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre sí entre: C₁-C₃-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₃-C₆-cicloalquiloxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, halógeno, ciano, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵;

R¹⁷ representa un grupo seleccionado de: -N(R¹⁴)R¹⁵ y C₁-C₆-alcoxi;

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, (C₁-C₃-alquilo)-S-, y (C₁-C₃-haloalquilo)-S-.

5 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

R¹ representa un grupo seleccionado a partir de: C₁-C₃-haloalquilo, C₁-C₃-haloalcoxi, y (C₁-C₃-haloalquilo)-S-.

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵;

20 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

25 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, ciano, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitro, R¹³O-, R¹³S-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹³OC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹³OC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alquilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₂-C₆-alquenoilo)-, R¹⁴(R¹⁵)NC(=O)-(C₁-C₆-alcoxi)-, (C₁-C₆-alquilo)-S-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)-, (C₁-C₆-alquilo)-S(=O)₂-, (C₁-C₆-haloalquilo)-S-, -C(=O)OR¹³, -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵, -C(=O)N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -N(R¹⁴)R¹⁵, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁶, -N(R¹⁴)C(=O)R¹⁷, -N(R¹⁴)S(=O)₂R¹⁶, -S(=O)₂OR¹³ y -S(=O)₂N(R¹⁴)R¹⁵;

30 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre:

oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

35 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo; en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, R¹³O-, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵;

40 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona de:

tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

45 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

R⁵ representa un grupo fenilo o heteroarilo;

en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes, que son independientemente uno de otro seleccionados de: halo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, R¹³O-, -C(=O)OR¹³ y -C(=O)N(R¹⁴)R¹⁵;

50 en donde dicho grupo heteroarilo se selecciona entre:

oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

55 R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: C₁-C₃-alquilo, y C₁-C₃-alcoxi.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

60 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde: R⁸ representa un grupo metilo, R⁹ representa un átomo de hidrógeno, R¹⁰ representa un grupo metilo y R¹¹ representa un grupo metilo.

65 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde:

R⁸ representa un grupo metilo, R⁹ representa un grupo metilo, R¹⁰ representa un grupo metilo y R¹¹ representa un

grupo metilo.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde:
R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₃-alquilo.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre sí entre: hidrógeno, C₁-C₆-alquilo y cicloalquilo C₃-C₆.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde: R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno y R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno.

15. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-12-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

3-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-5-ilo]benzoico,

3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)ácido benzoico,

3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)ácido benzoico,

4-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-5-ilo]ácido benzoico,

4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)ácido benzoico,

4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)ácido benzoico,

5-(1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina,

5-(1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-benzimidazol-2-amina,

5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina,

5-(3-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina,

5-(1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-benzimidazol-2-amina,

5-(1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,

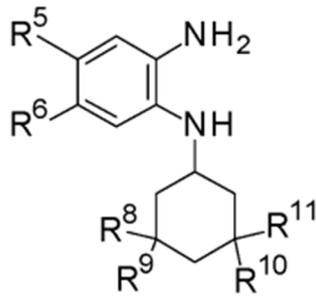
- 5-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 3-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-5-ilo] benzamida,
 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzamida,
 5 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzamida,
 5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 10 5-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 15 5-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(2-metoxipiridin-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(2-metoxipiridin-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 20 5-(2-metoxipiridin-4-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 3-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-5-ilo]benzoato de metilo,
 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo,
 25 3-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo,
 5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 30 5-[1-metilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 4-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-5-ilo] benzamida,
 4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzamida,
 35 4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzamida,
 4-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-5-ilo]benzoato de metilo,
 4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo,
 40 4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-5-ilo)benzoato de metilo,
 N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-5-(1,3,5-trimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-5-(1,3,5-trimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 45 N-[4-(trifluoracético oromethoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-5-(1,3,5-trimetilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 50 5-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 55 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-bencimidazol-2-amina,
 60 5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(1H-pirazol-5-ilo)-N-{4-[(trifluorometilo)sulfanilo]fenilo}-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilciclohexilo)-1H-benzimidazol-2-amina,
 65 5-(1,2-oxazol-4-ilo 3,5-dimetilo)-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1H-

- bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-benzimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(5-metilo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
 5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R, 5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-
 amina,
 5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S, 5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-bencimidazol-2-
 amina, 1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-5-(1*H*-tetrazol-5-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-
 amina,
 5-(3,5-dimetilo-1*H*-pirazol-4-ilo)-6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina, 6-metilo-5-(5-metilo-4-*H*-1, 2,4-triazol-3-ilo)-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-*N*-[4-
 (trifluorometoxi)fenilo]-1*H*-bencimidazol-2-amina,
 5-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
 5-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-difluoro-4-metoxifenilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-difluoro-4-metoxifenilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-
 1*H*-bencimidazol-2-amina,
 5-(3,5-difluoro-4-metoxifenilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 2,6-difluoro-4-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-5-ilo]fenol,
 2,6-difluoro-4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-benzimidazol-5-
 ilo)fenol,
 2,6-difluoro-4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-benzimidazol-5-
 ilo)fenol,
 2,6-dimetilo-4-[2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-5-ilo]fenol,
 2,6-dimetilo-4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-benzimidazol-5-
 ilo)fenol,
 2,6-dimetilo-4-(2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-benzimidazol-5-
 ilo)fenol,
 5-(3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-(3,3,5-trimetilo)-1*H*-bencimidazol-2-
 amina,
 5-(3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-(3-etoxi-5-metilo-1,2-oxazol-4-ilo)-*N*-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1-[(1S,5S)-3,3,5-trimetilciclohexilo]-1*H*-
 bencimidazol-2-amina,
 5-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,3-
 oxazolidina-2,4-diona y
 5-[6-metilo-1-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilo)-2-[[4-(trifluorometoxi)fenilo]amino]-1*H*-bencimidazol-5-ilo]-1,2-
 oxazol-3-ol,

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

- 55 **16.** Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15,
 comprendiendo dicho método la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (VI):

5



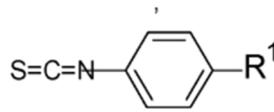
(VI)

10

15

en donde R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (III):

20



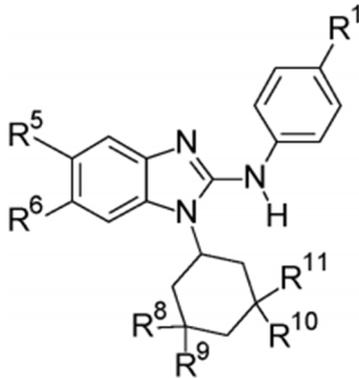
(III)

25

30

en donde R^1 es como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dando así un compuesto de fórmula general (I):

35



(I)

40

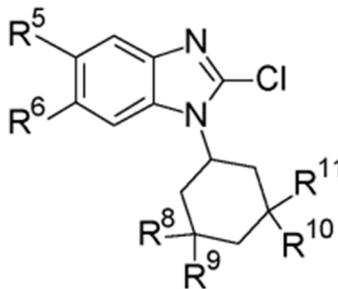
45

50

en donde R^1 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Un método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo dicho método la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (IV):

55



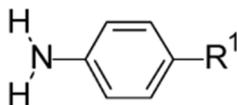
(IV)

60

65

en donde R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (V):

5



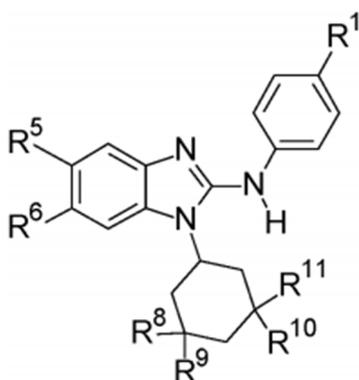
10

(V)

en donde R¹, es como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dando así un compuesto de fórmula general (I):

15

20



25

30

(I)

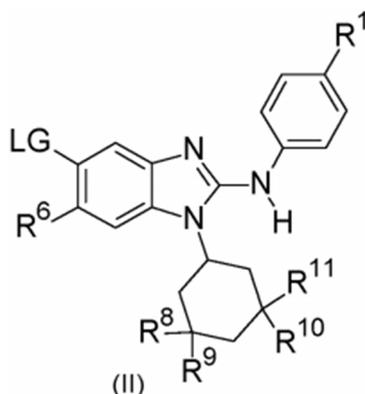
en donde R¹, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 15.

35

18. Método para preparar un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo dicho método el paso de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (II):

40

45



50

55

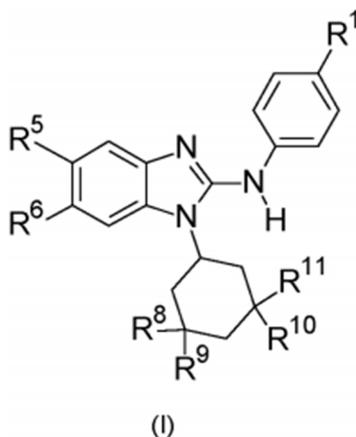
en donde R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y LG es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un bromo átomo, para reaccionar con un compuesto de fórmula general (VII):

60



en donde R⁵ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 e Y es un grupo que permite reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, que incluye un grupo de ácido borónico, un éster de un grupo de ácido borónico, un boronato de MIDA y un fluoroborato de potasio; dando así un compuesto de fórmula general (I):

65



20 en donde R¹, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 15.

25 **19.** Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

30 **20.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla del mismo, según a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

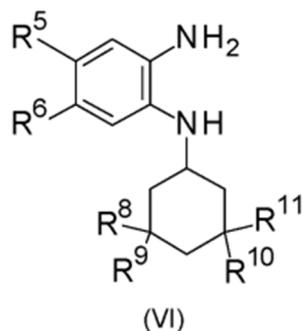
35 **21.** Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y
- uno o más segundos ingredientes activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

40 **22.** Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

45 **23.** Un compuesto para uso según la reivindicación 19 o uso según la reivindicación 22, en donde dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, una respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en donde la enfermedad de crecimiento celular descontrolado, proliferación y/o supervivencia, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis del mismo, por ejemplo, leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares de células pequeñas y no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel y sarcomas y/o metástasis de los mismos.

50 **24.** Uso de un compuesto de fórmula general (VI):

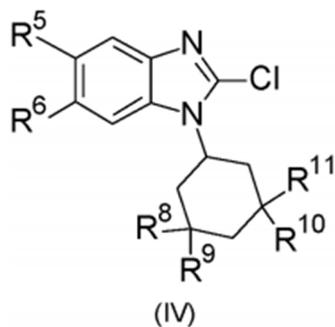


en donde R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

5 **25.** Uso de un compuesto de fórmula general (IV):

10

15



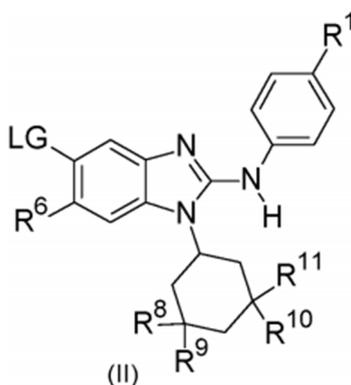
20 en donde R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

25 **26.** Uso de un compuesto de fórmula general (II):

30

35

40



45 en donde R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 15, y LG es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de bromo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.