

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 529**

51 Int. Cl.:

|                    |                               |           |
|--------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>C07D 235/06</b> | (2006.01) <b>A61K 31/4184</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 405/06</b> | (2006.01) <b>A61K 31/423</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 405/14</b> | (2006.01) <b>A61K 31/4439</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/04</b> | (2006.01) <b>A61K 31/497</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 401/12</b> | (2006.01) <b>A61K 31/501</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 403/12</b> | (2006.01) <b>A61K 31/506</b>  | (2006.01) |
| <b>C07D 417/14</b> | (2006.01) <b>A61K 31/5375</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 405/04</b> | (2006.01) <b>A61P 25/04</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 413/04</b> | (2006.01) <b>A61P 13/00</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 413/14</b> | (2006.01) <b>A61P 25/00</b>   | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2016 PCT/JP2016/076645**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17043636**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16844497 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3348547**

54 Título: **Derivados de bencimidazol como inhibidores Nav 1.7 (subunidad alfa del canal de sodio, dependiente del voltaje, tipo IX (SCN9A)) para tratar el dolor, la disuria y la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**11.09.2015 JP 2015179663**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.04.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOMIYA, MASAFUMI;  
IWAMOTO, KOHEI;  
KANAI, TOSHIO;  
MIZUSHIMA, SHINGO;  
ADACHI, KEIJI y  
URASHIMA, KUNIKO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 818 529 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

Derivados de bencimidazol como inhibidores Nav 1.7 (subunidad alfa del canal de sodio, dependiente del voltaje, tipo IX (SCN9A)) para tratar el dolor, la disuria y la esclerosis múltiple

### Campo técnico

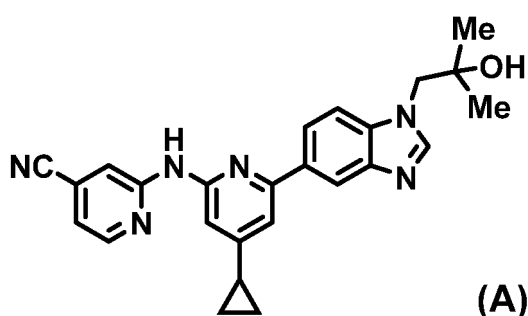
La presente invención puede referirse a un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad que implica un canal de Na, particularmente SCN9A (Nav 1.7), que comprende un compuesto novedoso que tiene un esqueleto de bencimidazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. En más detalle, se refiere a un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad tal como dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria y esclerosis múltiple.

### Antecedentes de la técnica

Se sabe que la subunidad  $\alpha$  del canal de Na dependiente del voltaje que forma un poro incluye 9 tipos en la actualidad. Recientemente, se ha demostrado que la subunidad, particularmente Nav 1.7, está ampliamente relacionada con la transducción de señales del dolor agudo y crónico.

SCN9A (Nav 1.7) es un canal de Na sensible a tetrodotoxina (TTX) localizado en el nervio sensorial periférico o nervio simpático, que también se denomina NENA o PN1. Fisiológicamente, el canal Nav 1.7 funciona para amplificar una señal de dolor (es decir, generar un potencial generador) en la terminación nerviosa sensorial. En el campo de la investigación genética, se ha hecho evidente que un ser humano cuyo gen SCN9A muta para provocar una pérdida de función muestra insensibilidad congénita al dolor. A la inversa, en pacientes que padecen una enfermedad huérfana grave tal como eritromelalgia y trastorno de dolor extremo paroxístico, se observa que el gen SCN9A muta para dar como resultado una ganancia de función. Además, se ha informado que aproximadamente el 30 % de los pacientes que padecen neuropatía de fibras pequeñas tienen polimorfismo genético para mejorar la función de Nav 1.7 (bibliografía 1 no relacionada con patentes). Y, se sugiere que la función del canal Nav 1.7 está directamente relacionada con la hiperexcitabilidad de la neurona DRG en pacientes que padecen dolor, ya que el nivel de expresión y la actividad aumentan en la neurona DRG de animales modelo que padecen dolor crónico, y el dolor neuropático y el dolor inflamatorio disminuyen en un experimento de desactivación (bibliografía 2 no relacionada con patentes).

La bibliografía 1 de patente divulga un derivado de bencimidazol representado por la siguiente fórmula (A), pero el compuesto tiene 2-((4-ciclopropilpiridin-2-il)amino)isonicotinonitrilo como una estructura parcial esencial, que es diferente del compuesto de la presente invención. Y, la invención descrita en la bibliografía 1 de patente está dirigida a un inhibidor de tirosina cinasa Syk, por lo que la bibliografía 1 de patente no divulga la presente invención en absoluto.



El documento WO 2016/117627 A1 se refiere a un fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades que implican Nav1.7. El documento WO 2015/008861 A1 se refiere a un compuesto de imidazopiridina novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un agente terapéutico para todas las afecciones patológicas en las que está relacionado Nav1.7 o Nav1.8, específicamente, para enfermedades tales como dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, dolor agudo paroxístico, alteración urinaria o esclerosis múltiple. El documento JP 2015-509110 A se refiere a derivados de bencimidazol e imidazopiridina, a su uso en medicina, a las composiciones que los contienen, a los procesos para su preparación, y a los intermedios utilizados en dichos procesos. El documento US 2015/0133500 A1 se refiere a compuestos que son útiles como bloqueadores de los canales de sodio. El documento JP 2013-530180 A se refiere a compuestos sustituidos con arilo y heteroarilo y sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El documento JP 2008-501714 A se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas, kits y métodos para su uso con DPP-TV y otras proteasas S9. D. Hay *et al.*, "Discovery and Optimization of Small-Molecule Ligands for the CBP/p300 Bromodomains", Journal of the American Chemical Society, vol. 136, n.º 26, págs. 9308-9319, 2014, se refiere a ligandos altamente potentes y selectivos para el módulo de bromodominio de la lisina acetiltransferasa

humana CBP/p300, desarrollada a partir de una serie de 5-isoxazolil-benzoimidazoles. El documento US 2014/0275011 A1 se refiere a compuestos que pueden usarse como agentes en el tratamiento de enfermedades, incluyendo cáncer. El documento JP 2005-529895 A se refiere a inhibidores de metaloproteinasas N-sustituidas-heteroariloxi-arilespro-pirimidin-2,4,6-triona. El documento WO 2016/057834 A1 se refiere a compuestos, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que contienen dichos compuestos, y métodos para usar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones que necesitan inhibir la biosíntesis de heparán sulfato.

#### Listado de citas

(Bibliografía de patentes)

[Bibliografía 1 de patente] WO 2012/057262

(Bibliografía no relacionada con patentes)

[Bibliografía 1 no relacionada con patentes] Nat Rev Neurosci. 14: 49, 2013

[Bibliografía 2 no relacionada con patentes] Nat Commun. 3: 791, 2012

#### Sumario de la invención

##### (Problema técnico)

El propósito de la presente invención puede ser proporcionar un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad que implica Nav 1.7, específicamente tal como dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria y esclerosis múltiple.

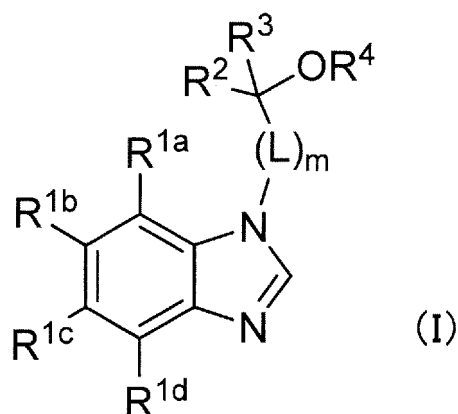
##### (Solución al problema)

Los presentes inventores han realizado extensos estudios en un intento de resolver el problema mencionado anteriormente y encontraron que un compuesto que tiene un anillo de bencimidazol mencionado a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir el cambio de potencial de membrana o la propia corriente de iones de Na a través del canal de Na en la célula que expresa el gen Nav 1.7, es decir, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un bloqueador que tiene actividad inhibidora para Nav 1.7. Además, los presentes inventores han encontrado que el derivado es útil como medicamento para tratar o prevenir una enfermedad tal como dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia y trastorno de dolor extremo paroxístico, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención puede proporcionar un compuesto de bencimidazol representado por la siguiente fórmula (I) (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado "compuesto representado por la fórmula (I)" o "compuesto de fórmula (I)") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado "compuesto de la presente invención").

La presente invención puede mostrar lo siguiente.

#### Término 1

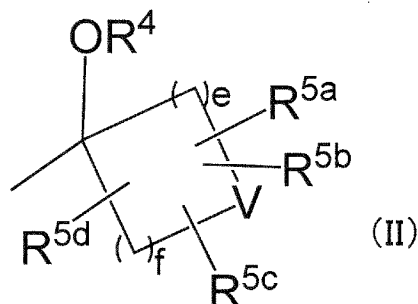
Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-4}$ , (donde cada resto alquilo del alquilo, el alcoxi y el alquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , cicloalquilamino  $C_{3-7}$ , (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo, el cicloalcoxi y el cicloalquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, alquiltio  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A), con la condición de que al menos uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  sea el arilo  $C_{6-10}$  anterior, ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroariloxi de 5 a 12 miembros,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, m es 1, 2 o 3, L es  $CR^7R^8$  con la condición de que cuando m sea 2 o 3, cada  $CR^7R^8$  sea independientemente igual o diferente,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo y el cicloalcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), o

en  $R^2$ ,  $R^3$  y  $-OR^4$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (II) con  $-OR^4$



en la fórmula (II),

$e$  y  $f$  son independientemente 1, 2 o 3,

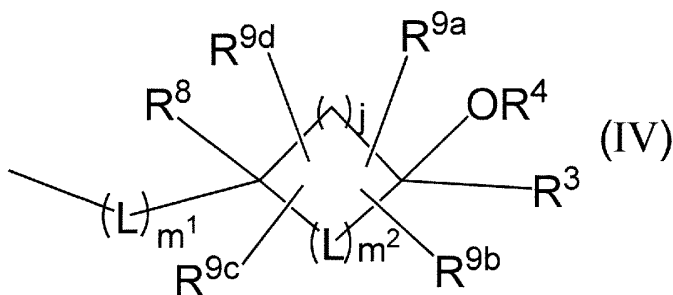
$R^4$  es como se ha definido anteriormente,

$V$  es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o

en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,

$R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IV) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IV),

$m^1$  es 0 o 1,

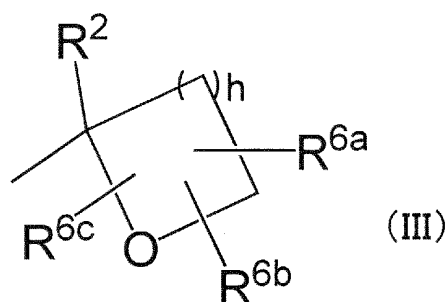
$m^2$  es 0 o 1 y  $j$  es 1, 2, 3 o 4 cuando  $m^1$  es 1, o

$m^2$  es 0, 1 o 2 y  $j$  es 1, 2, 3 o 4 cuando  $m^1$  es 0,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  y L son como se han definido anteriormente,

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o

$R^3$  y  $-OR^4$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (III) con  $R^2$



en la fórmula (III),

h es 1, 2, 3 o 4,

$R^2$  es como se ha definido anteriormente,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y  $R^{6c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B,

con la condición de que cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $-OR^4$  no se combinen entre sí para formar un anillo, el grupo de sustituyentes A es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , y

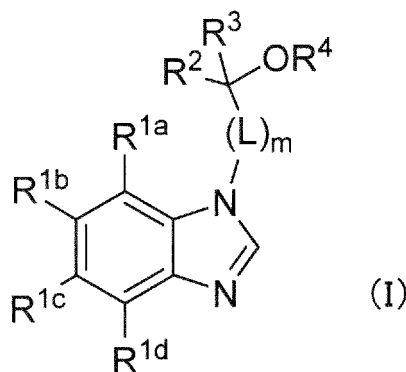
el grupo de sustituyentes B es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ ,

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

6-[6-cloro-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-1-(2-metoxietil)-1H-benzoimidazol,  
 2-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-[5-[5-(tetrahydrofurano-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-[5-[3-(2-metoxietil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-[5-[3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-butil-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,  
 6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2-(3-metilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,  
 2-[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-5-il]-1H-1,2,4-triazol-1-il]etanol,  
 6-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-7-carbonitrilo,  
 2-cloro-6-{7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclohexil]-1H-benzoimidazol-5-il}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina, y  
 2-[5-[2-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-imidazol-1-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol.

## Término 2

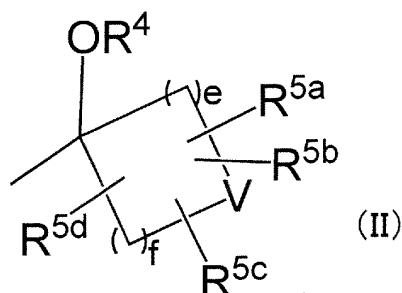
El compuesto del Término 1 presentado en la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-4}$ , (donde cada resto alquilo del alquilo, el alcoxi y el alquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a

5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-7</sub>, (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo, el cicloalcoxi y el cicloalquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, alquiltio C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A), con la condición de que al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> sea el arilo C<sub>6-10</sub> anterior, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, m es 1, 2 o 3, L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> con la condición de que cuando m sea 2 o 3, cada CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> sea independientemente igual o diferente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo y el cicloalcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), o en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (II) con -OR<sup>4</sup>



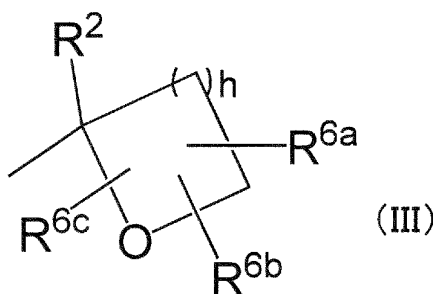
en la fórmula (II),

e y f son independientemente 1, 2 o 3,

R<sup>4</sup> es como se ha definido anteriormente,

V es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, y R<sup>5d</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>, donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (III) con R<sup>2</sup>



en la fórmula (III),

h es 1, 2, 3 o 4,

R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente,

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, y R<sup>6c</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, o alcoxi C<sub>1-4</sub>, donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, con la condición de que cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> no se combinen entre sí para formar un anillo,

el grupo de sustituyentes A es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, y

el grupo de sustituyentes B es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>.

### Término 3

El compuesto del Término 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos), arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,

ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A).

#### Término 4

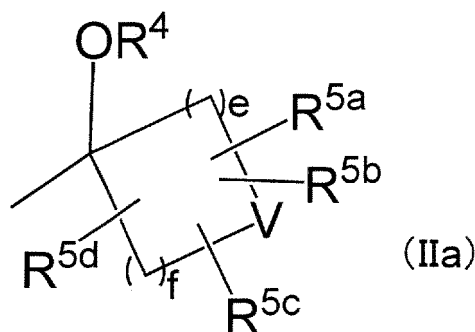
El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  son independientemente, hidrógeno, arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Término 5

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{1a}$  y  $R^{1d}$  son hidrógeno.

#### Término 6

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 y 3 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, con la condición de que ninguno de  $R^2$  y  $R^3$  sea hidrógeno, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIa) con  $-OR^4$



en la fórmula (IIa),

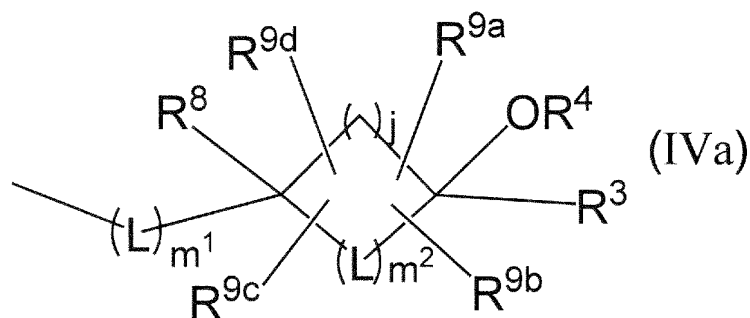
$e$  y  $f$  son independientemente 1 o 2,

$R^4$  y  $V$  son como se han definido en el Término 1, y

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno, o

en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,

$R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



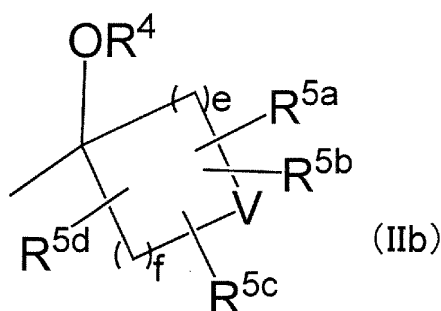
en la fórmula (IVa),

$m^1$  es 0,

$m^2$  es 1 o 2,  
 $j$  es 1, 2 o 3,  
 $R^3$  es como se ha definido anteriormente,  
 $R^4$ ,  $R^8$  y  $L$  son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

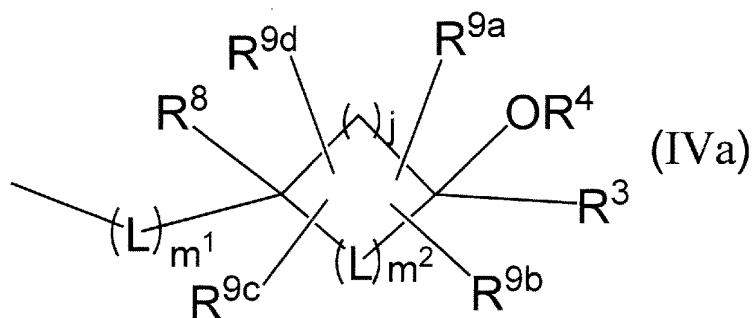
#### Término 7

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 y 3 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIb) con  $-OR^4$



en la fórmula (IIb),

$e$  y  $f$  son independientemente 1 o 2,  
 $R^4$  y  $V$  son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno, o  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en  $L$ ,  
 $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$

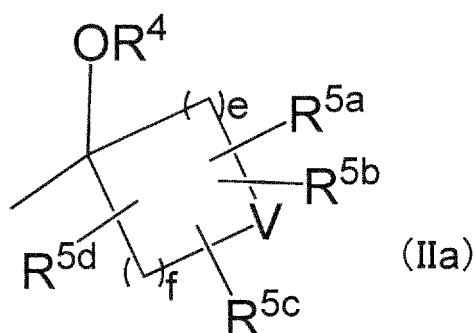


en la fórmula (IVa),

$m^1$  es 0,  
 $m^2$  es 1 o 2,  
 $j$  es 1, 2 o 3,  
 $R^4$  es hidrógeno,  
 $R^8$  y  $L$  son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

#### Término 8

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIa) con  $-OR^4$

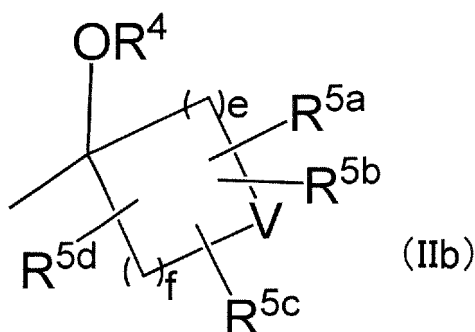


en la fórmula (IIa),

- 5 e y f son independientemente 1 o 2,  
 $R^4$  y V son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

#### Término 9

10 El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIb) con  $-OR^4$



en la fórmula (IIb),

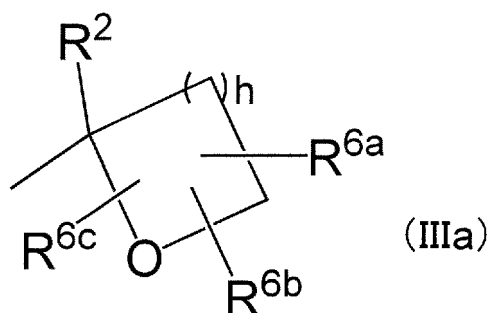
- 20 e y f son independientemente 1 o 2,  
 $R^4$  y V son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

#### Término 10

25 El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, y  $R^2$  y  $R^3$  no se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo.

#### Término 11

30 El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 5 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, o  $R^3$  y  $-OR^4$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIa) con  $R^2$



en la fórmula (IIIa),

- 5        h es 1, 2, o 3,  
            $R^2$  es como se ha definido en el Término 1,  
            $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y  $R^{6c}$  son independientemente, hidrógeno, halógeno, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos.

#### 10    Término 12

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y  $R^3$  y  $-OR^4$  no se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo.

#### 20    Término 13

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es hidrógeno.

#### 25    Término 14

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y m es 1 o 2.

#### 35    Término 15

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno, y m es 1.

#### 40    Término 16

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{1b}$  o  $R^{1c}$  es arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### 50    Término 17

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{1b}$  es arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos

independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Término 18

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Término 19

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1d</sup> o R<sup>1c</sup> es ariloxi C<sub>6-10</sub> o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde el resto arilo del ariloxi y el resto heteroarilo del heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Término 20

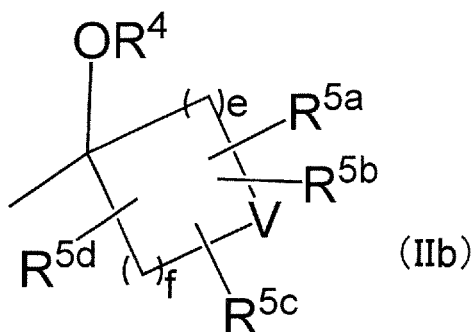
El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1b</sup> o R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Término 21

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos.

#### Término 22

El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 y 3 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIb) con -OR<sup>4</sup>



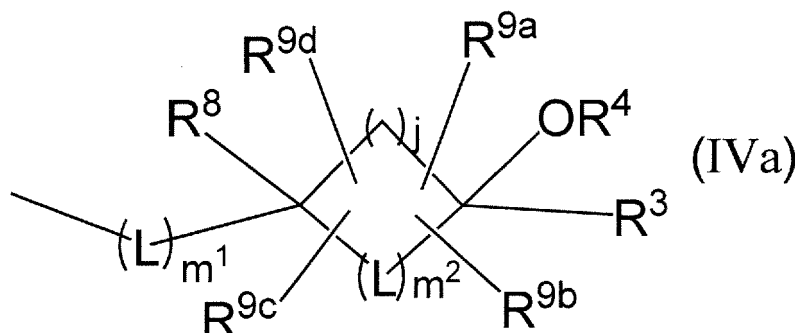
en la fórmula (IIb),

e y f son independientemente 1 o 2,

R<sup>4</sup> y V son como se han definido en el Término 1, y

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, y R<sup>5d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno, o

en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,  
 $R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de  
 fórmula (IVa) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IVa),

$m^1$  es 0,  
 $m^2$  es 1 o 2,  
 $j$  es 1, 2 o 3,  
 $R^4$  es hidrógeno,  
 $R^8$  y L son como se han definido en el Término 1, y  
 $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

#### Término 23

El compuesto del Término 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

Ejemplo 1: 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 2: 6-(4-fluorofenoxi)-1-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 7: 1-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 9: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 10: 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 11: 2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 12: 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 14: 2-metil-1-[6-(4-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 15: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 20: 1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 22: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 24: 2-metil-1-[6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 25: 2-metil-1-[6-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 28: 2-metil-1-[6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 51: 2-metil-1-[5-[(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 52: 2-metil-1-[5-[(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 53: 1-[5-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 54: 1-[5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 56: 3-[(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 58: 1-[(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]ciclobutanol,  
 Ejemplo 59: 2-metil-4-(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol,  
 Ejemplo 60: 2-metil-1-[6-[(5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 93: 3-[(6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 94: 3-[(6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 101: 4-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
 Ejemplo 110: 3-[(6-[(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 118: cis-4-(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)ciclohexanol,  
 Ejemplo 123: 1-[6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 130: 1-[6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 148: 3-[(6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 173: 4-[6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
 Ejemplo 176: 1-[5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 179: 2-metil-1-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 181: 1-[5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 205: 3-[(5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol, y

Ejemplo 229: (3S)-2-metil-3-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol.

#### Término 24

- 5 El compuesto del Término 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

Ejemplo 1: 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 2: 6-(4-fluorofenoxi)-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol,  
 10 Ejemplo 7: 1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 9: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 10: 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol,  
 Ejemplo 11: 2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 12: 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 15 Ejemplo 14: 2-metil-1-[6-(4-metilfenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 15: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 20: 1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 22: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 24: 2-metil-1-[6-([6-metilpiridin-3-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 20 Ejemplo 25: 2-metil-1-(6-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 28: 2-metil-1-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 51: 2-metil-1-(5-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 52: 2-metil-1-(5-([5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 53: 1-(5-([3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,  
 25 Ejemplo 54: 1-[5-([5-cloro-3-fluoropiridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 56: 3-([6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 58: 1-([6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]metil]ciclobutanol,  
 Ejemplo 59: 2-metil-4-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol, y  
 Ejemplo 60: 2-metil-1-(6-([5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol.

#### Término 25

El compuesto del Término 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

Ejemplo 1: 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 9: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 11: 2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 15: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 40 Ejemplo 20: 1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 22: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 24: 2-metil-1-[6-([6-metilpiridin-3-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 28: 2-metil-1-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 51: 2-metil-1-(5-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 45 Ejemplo 53: 1-(5-([3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 59: 2-metil-4-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol,  
 Ejemplo 60: 2-metil-1-(6-([5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 94: 3-([6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 101: 4-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
 50 Ejemplo 118: cis-4-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)ciclohexanol,  
 Ejemplo 123: 1-[6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 148: 3-([6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol,  
 Ejemplo 205: 3-([5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]metil]oxetan-3-ol, y  
 Ejemplo 229: (3S)-2-metil-3-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol.

#### Término 26

El compuesto del Término 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

Ejemplo 1: 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 9: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 11: 2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 Ejemplo 15: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,  
 65 Ejemplo 20: 1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 22: 2-metil-1-[6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol,

Ejemplo 24: 2-metil-1-{6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 Ejemplo 28: 2-metil-1-(6-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 51: 2-metil-1-(5-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol,  
 Ejemplo 53: 1-(5-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,  
 Ejemplo 59: 2-metil-4-(6-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol, y  
 Ejemplo 60: 2-metil-1-(6-{[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol.

#### Término 27

- 10 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Término 28

- 15 Un medicamento para tratar una enfermedad que implica Nav 1.7 (SCN9A), que comprende el compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

#### Término 29

- 20 Un compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en  
 6-[6-cloro-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-1-(2-metoxietil)-1H-benzoimidazol,  
 2-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-[5-[5-(tetrahidrofurano-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 25 2-[5-[3-(2-metoxietil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-[5-[3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 2-butil-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,  
 6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2-(3-metilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,  
 2-[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-5-il]-1H-1,2,4-triazol-1-il]etanol,  
 30 6-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-7-carbonitrilo,  
 2-cloro-6-{7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclohexil]-1H-benzoimidazol-5-il}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina,  
 y  
 2-[5-[2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-imidazol-1-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

#### Término 30

Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que implica Nav 1.7 (SCN9A), que comprende el compuesto del Término 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

El Término 29 es el mismo que uno cualquiera de los Términos 1 a 26, con la condición de que los 11 compuestos excluidos con la condición al final del Término 1 no deban excluirse.

#### Término 31

Un medicamento para tratar el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple, que comprende el compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

#### Término 32

Un medicamento para tratar el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple, que comprende el compuesto del Término 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

#### Término 33

Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un agente antiepiléptico, un agente antidepresivo, un analgésico narcótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la reductasa, y un fármaco derivado de prostaglandina.

#### Término 34

Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto del Término 29, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un agente antiepiléptico, un agente antidepresivo, un analgésico narcótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la reductasa, y un fármaco derivado de prostaglandina.

#### 5 Término 35

Uso del compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple.

#### 10 Término 36

Uso del compuesto del Término 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple.

#### 15 Término 37

20 El compuesto de uno cualquiera de los Términos 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple.

#### Término 38

25 El compuesto del Término 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple.

#### 30 **(Efecto de la invención)**

La presente invención proporciona un bloqueador de Nav 1.7 que comprende un compuesto de bencimidazol novedoso, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención son útiles como medicamento para tratar o prevenir una enfermedad que implica Nav 1.7 (SCN9A), concretamente, los compuestos son aplicables a un paciente que padece dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, y similares.

#### **Descripción de las realizaciones**

40 A continuación, la presente invención se explica con más detalle. El número de átomos de carbono en el "grupo de sustituyentes" usado en el presente documento se puede expresar a veces, por ejemplo, como "C<sub>1-6</sub>". Específicamente, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En la presente descripción, un grupo de sustituyentes que no está acompañado de "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa un grupo de sustituyentes "sin sustituir". Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa "alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir".

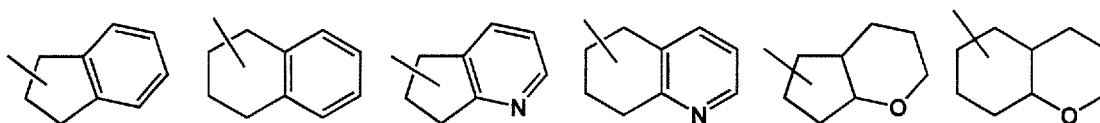
45 Los grupos de sustituyentes en la presente descripción pueden expresarse a veces sin el término "grupo". En caso de que se use "opcionalmente sustituido" en la definición de grupos de sustituyentes, el número de grupos sustituyentes no está limitado siempre que las sustituciones estén disponibles, es decir, sea una o más. Significa que el número posible de grupos sustituyentes es el número disponible en sustitución de átomos de carbono o átomos de carbono-nitrógeno en un grupo de sustituyentes que sean aceptables para la sustitución. Salvo que se especifique de otro modo, la definición de cada grupo de sustituyentes también se extiende en el caso de incluir parcialmente el grupo de sustituyentes o en el caso de que el grupo de sustituyentes sustituya a otros grupos de sustituyentes.

Salvo que se especifique de otro modo, el sitio de unión de los grupos de sustituyentes no está limitado siempre que el sitio esté disponible para unirse.

55 El "halógeno" incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor y cloro.

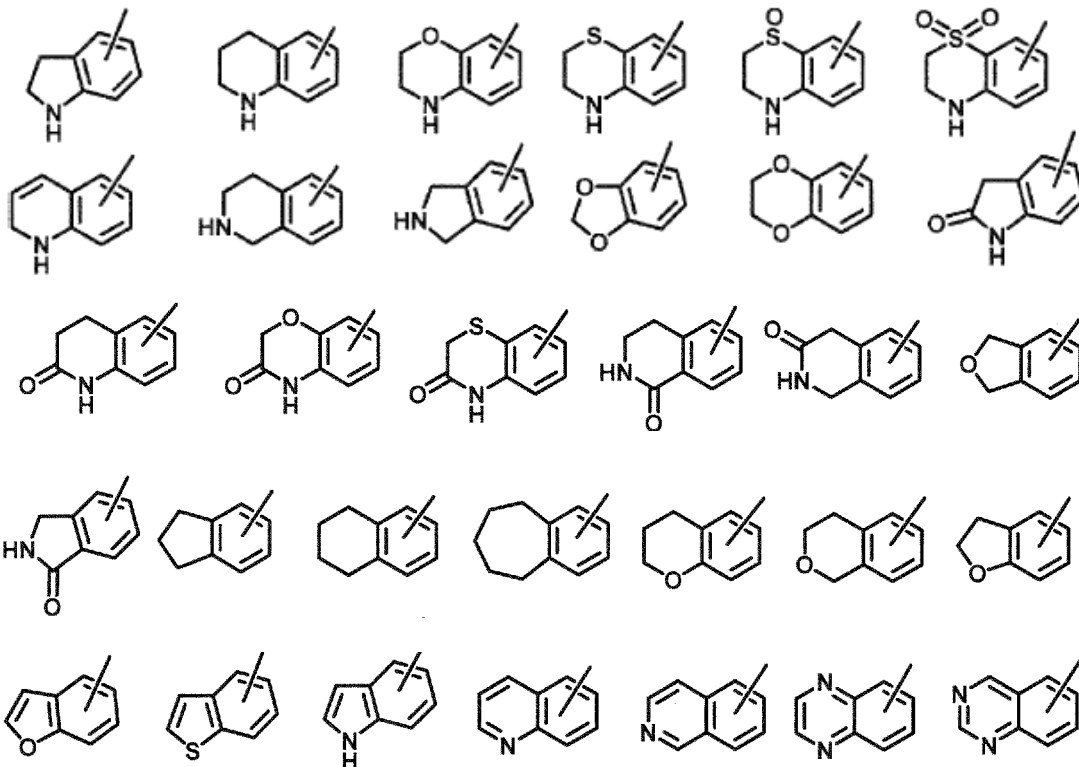
60 El "alquilo C<sub>1-2</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, el "alquilo C<sub>1-3</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, el "alquilo C<sub>1-4</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y el "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El "alquilo C<sub>1-2</sub>" incluye, por ejemplo, metilo y etilo; el "alquilo C<sub>1-3</sub>" incluye, por ejemplo, propilo e isopropilo, además del alquilo anterior; el "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y *tert*-butilo, además del alquilo anterior; y el "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, y un isómero estructural de los mismos, además del alquilo anterior. Ejemplos preferidos del "alquilo C<sub>1-6</sub>" o "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluyen "alquilo C<sub>1-3</sub>", y más preferiblemente metilo y etilo.

- El "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" significa un grupo hidrocarburo cíclico no aromático (es decir, grupo hidrocarburo saturado y grupo hidrocarburo parcialmente insaturado) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y el "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un grupo hidrocarburo cíclico no aromático (es decir, grupo hidrocarburo saturado y grupo hidrocarburo parcialmente insaturado) que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" y el "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" también incluyen uno puentado. El "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptilo. El "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" incluye, por ejemplo, ciclooctilo y adamantilo, además de los anteriores, preferiblemente, "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>".
- El "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" y el "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" también incluyen un anillo condensado bicíclico en el que el "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" y "cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" se condensan con benceno o un anillo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, o el mismo o diferente y dos o más (por ejemplo, 2 a 4) heteroátomos de los mismos (por ejemplo, "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" mencionado a continuación, y un anillo de 5 o 6 miembros en el "heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros" mencionado a continuación), respectivamente. Ejemplos del anillo bicíclico condensado incluyen grupos de las siguientes fórmulas.



- El "arilo C<sub>6-10</sub>" significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente fenilo. El "arilo C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

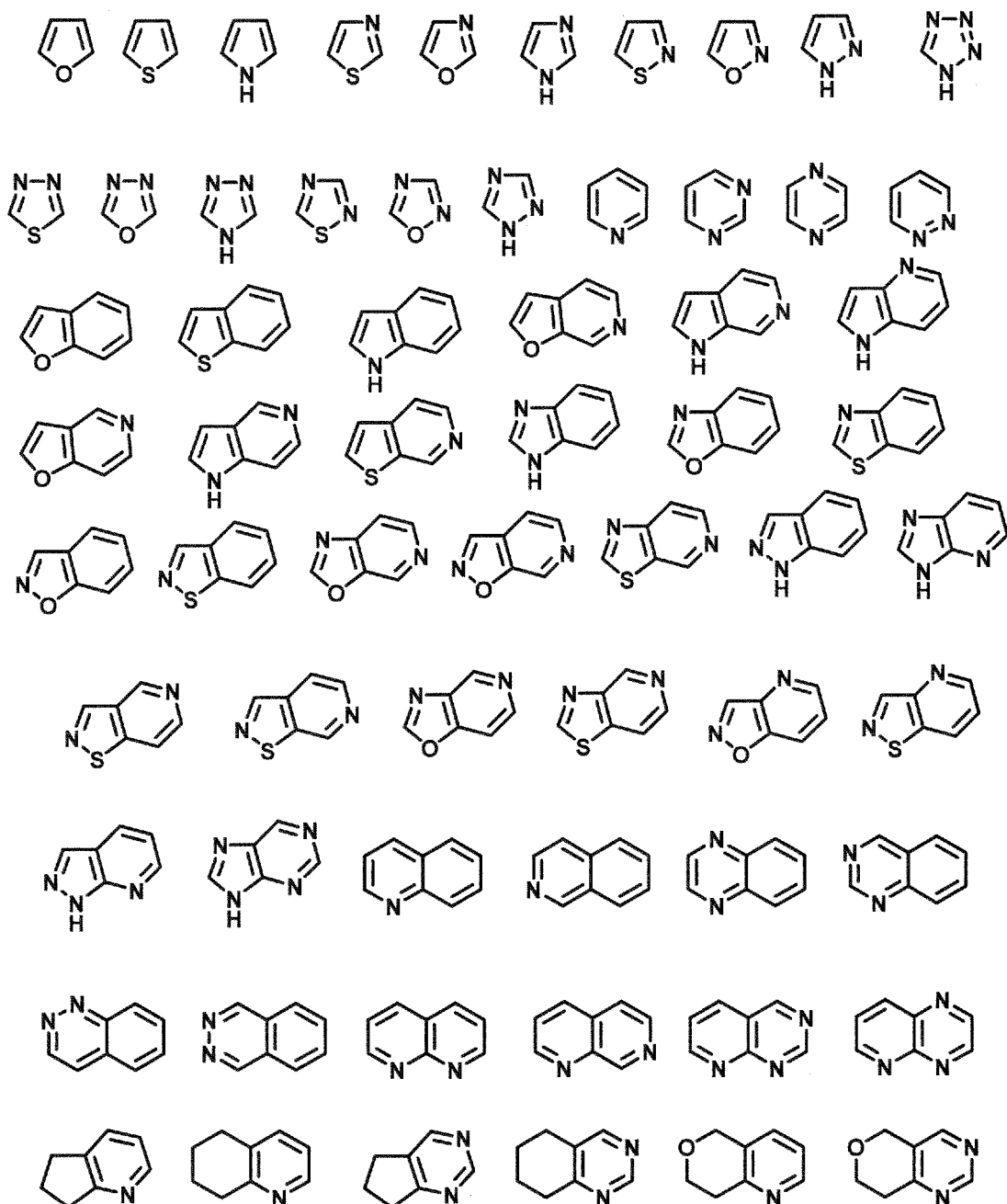
- El "arilo C<sub>6-10</sub>" también incluye un anillo condensado en el que el "fenilo" está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, o el mismo o diferente y dos o más (por ejemplo, 2 a 4) heteroátomos de los mismos (por ejemplo, "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" mencionado a continuación, y un anillo de 5 o 6 miembros en el "heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros" mencionado a continuación), o un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros (por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano). Ejemplos del anillo condensado incluyen grupos de las siguientes fórmulas.



- El "heteroarilo de 5 a 12 miembros" significa un grupo mono o multicíclico aromático de 5 a 12 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, o el mismo o diferente y dos o más (por ejemplo, 2 a 4) heteroátomos de los mismos, además de átomos de carbono como los átomos en el anillo, preferiblemente, "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros". El "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" significa un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros dentro del "heteroarilo de 5 a 12 miembros".

El heteroarilo multicíclico en el "heteroarilo de 5 a 12 miembros" incluye, por ejemplo, un anillo condensado en el que los mismos o diferentes dos heteroarilos monocíclicos se condensan, o un heteroarilo monocíclico y un anillo aromático (por ejemplo, benceno) o un anillo no aromático (por ejemplo, ciclohexano) se condensan.

El "heteroarilo de 5 a 12 miembros" incluye, por ejemplo, grupos de las fórmulas mostradas a continuación. Preferiblemente, el "heteroarilo de 5 a 12 miembros" incluye pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo. Otra realización incluye, preferiblemente, benzofuranilo en el que el sitio de unión está en el anillo de heteroarilo (furano), piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo. Ejemplos del "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros" incluyen grupos monocíclicos fuera de los grupos de las siguientes fórmulas.



El "heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros" significa un grupo cíclico de 3 a 7 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, o el mismo o diferente y dos o más (por ejemplo, 2 a 4, preferiblemente 2 a 3) heteroátomos de los mismos, además de átomos de carbono como los átomos en el anillo. El heterociclilo es no aromático, que puede ser uno saturado o uno parcialmente insaturado. Uno preferido de los mismos es un heterociclilo saturado, más preferiblemente heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros. El "heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, oxetanilo, azetidínilo, piranilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo,

hexametilenoiminilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxoimidazolidinilo, dioxoimidazolidinilo, oxo-oxazolidinilo, dioxo-oxazolidinilo, dioxotiazolidinilo, tetrahidropiranilo, y tetrahidropiridinilo, y preferiblemente piranilo, tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolinilo.

- 5 El "heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros" también incluye un anillo condensado en el que el heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros está condensado con benceno o un heteroarilo de 6 miembros (por ejemplo, piridina, pirimidina o piridazina). Los ejemplos de los mismos incluyen dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidropurinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzodioxanilo, isoindolinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, tetrahidronaftiridinilo, y tetrahidropirido-  
10 azeplinilo.

- El "alcoxi C<sub>1-2</sub>" significa un grupo oxi sustituido con el "alquilo C<sub>1-2</sub>" anterior, y el "alcoxi C<sub>1-4</sub>" significa un grupo oxi sustituido con el "alquilo C<sub>1-4</sub>" anterior. El "alcoxi C<sub>1-2</sub>" incluye, por ejemplo, metoxi y etoxi, y el "alcoxi C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y *tert*-butoxi, además de los ejemplos anteriores.  
15 Preferiblemente, el "alcoxi C<sub>1-4</sub>" incluye metoxi, etoxi, e isopropoxi.

- El "cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" significa un grupo oxi sustituido con el "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" anterior. El "cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, y ciclohexiloxi, y preferiblemente ciclohexiloxi. El "cicloalcoxi C<sub>5-6</sub>" significa un cicloalcoxi que tiene 5 o 6 átomos de carbono dentro del "cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>".  
20

- El "ariloxi C<sub>6-10</sub>" significa un grupo oxi sustituido con el "arilo C<sub>6-10</sub>" anterior. El "ariloxi C<sub>6-10</sub>" incluye, por ejemplo, feniloxi y naftiloxi, y preferiblemente feniloxi.

- El "heteroariloxi de 5 a 12 miembros" significa un grupo oxi sustituido con el "heteroarilo de 5 a 12 miembros" anterior. El "heteroariloxi de 5 a 12 miembros" incluye, por ejemplo, piridiloxi, imidazoliloxi y furiloxi, y preferiblemente piridiloxi.  
25

- El "alquilamino C<sub>1-4</sub>" significa un grupo amino sustituido con uno o dos del "alquilo C<sub>1-4</sub>" anterior. El "alquilamino C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, dimetilamino, dietilamino, y etilmetilamino, y preferiblemente metilamino y dimetilamino.  
30

- El "cicloalquilamino C<sub>3-7</sub>" significa un grupo amino sustituido con uno o dos del "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" anterior. El "cicloalquilamino C<sub>3-7</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y diciticlopropilamino, y preferiblemente ciclohexilamino.  
35

- El "alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>" significa un grupo sulfonilo sustituido con el "alquilo C<sub>1-4</sub>" anterior. El "alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y butilsulfonilo, y preferiblemente metilsulfonilo.

- El "alquiltio C<sub>1-4</sub>" significa un grupo tio sustituido con el "alquilo C<sub>1-4</sub>" anterior. El "alquiltio C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio y butiltio, y preferiblemente metiltio.  
40

- Con el fin de divulgar el presente compuesto de la fórmula (I) anterior con más detalle, cada símbolo utilizado en la presente invención se explica adicionalmente a continuación mostrando ejemplos preferidos.  
45

- Preferiblemente, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> incluyen independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, (donde cada resto alquilo del alquilo, el alcoxi y el alquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-7</sub>, (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo, el cicloalcoxi y el cicloalquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heteroariloxi de 5 a 12 miembros, (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
50  
55  
60  
65

independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, alquiltio C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A), con la condición de que al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> sea el arilo C<sub>6-10</sub> anterior, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros.

Más preferiblemente, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> incluyen independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos), arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, y heteroariloxi de 5 a 12 miembros, (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A), con la condición de que al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> sea el arilo C<sub>6-10</sub> anterior, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros.

Incluso más preferiblemente, R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> incluyen hidrógeno, y R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son independientemente hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que ninguno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> sea hidrógeno.

En otra realización de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno, y R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son independientemente hidrógeno, ariloxi C<sub>6-10</sub>, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde el resto arilo del ariloxi y el resto heteroarilo del heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que ninguno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> sea hidrógeno.

En otra realización de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno, y R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> son independientemente hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, o heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, con la condición de que ninguno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> sea hidrógeno.

En otra realización de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno, uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es ariloxi C<sub>6-10</sub> o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde el resto arilo del ariloxi y el resto heteroarilo del heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y el otro es hidrógeno.

En otra realización de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup>, R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno, uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, y el otro es hidrógeno.

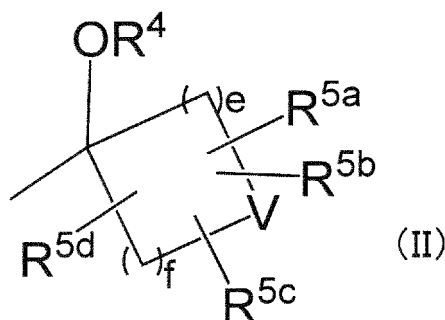
Ejemplos preferidos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, fenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, 4-cianofenoxi, 4-(metilsulfonil)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, y (5-fluoropiridin-2-il)oxi.

Ejemplos más preferidos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, fenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, 4-cianofenoxi, 4-(metilsulfonil)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, y (5-fluoropiridin-2-il)oxi.

Ejemplos incluso más preferidos de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> incluyen hidrógeno, flúor, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, y (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi.

- Otras realizaciones de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, fenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, 4-cianofenoxi, 4-(metilsulfonil)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, (5-fluoropiridin-2-il)oxi, 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, (5-cloropiridin-2-il)oxi, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-fluorofenoxi, y 2,4-diclorofenoxi.
- Otras realizaciones de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  incluyen hidrógeno, flúor, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, y (5-cloropiridin-2-il)oxi.
- Preferiblemente,  $R^2$  y  $R^3$  incluyen hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y más preferiblemente hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 5 halógenos.
- Ejemplos preferidos de  $R^2$  y  $R^3$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, y más preferiblemente hidrógeno, metilo, y etilo.

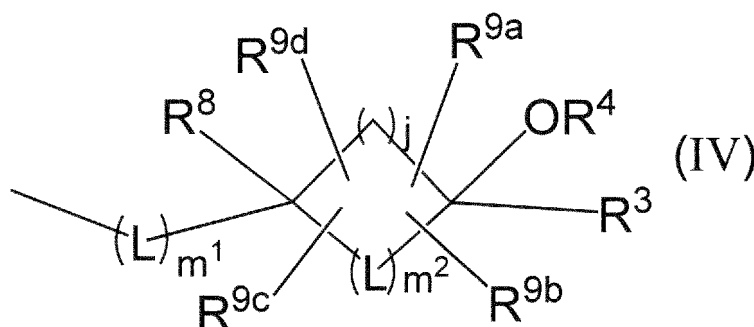
Y,  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (II) con  $-OR^4$ .



En la fórmula (II) anterior, preferiblemente e y f son independientemente 1 o 2.

- Preferiblemente,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

Y,  $R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IV) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$ .



En la fórmula (IV) anterior, preferiblemente  $m^1$  es 0, y preferiblemente  $m^2$  es 1 o 2.

Preferiblemente, j es 1, 2 o 3.

Preferiblemente,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno.

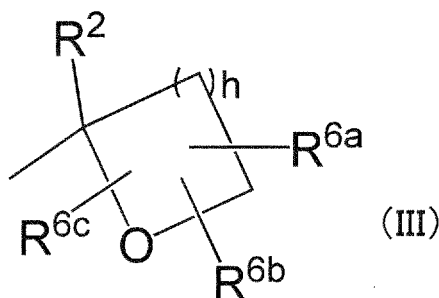
Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos,

o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y más preferiblemente hidrógeno.

- 5 Ejemplos preferidos de R<sup>4</sup> incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, y más preferiblemente hidrógeno, isopropilo, y ciclopentilo, e incluso más preferiblemente hidrógeno.

Y, R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (III) con R<sup>2</sup>.

10



En la fórmula (III) anterior, preferiblemente h es 1, 2 o 3, y más preferiblemente 2 o 3.

- 15 Preferiblemente, R<sup>6d</sup>, R<sup>6d</sup> y R<sup>6c</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, y más preferiblemente hidrógeno.

Ejemplos preferidos de R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> y R<sup>6c</sup> incluyen hidrógeno, flúor, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, y trifluorometoxi, y más preferiblemente hidrógeno, flúor, y metilo, e incluso más preferiblemente hidrógeno.

20

Preferiblemente, m es 1 o 2, y más preferiblemente 1.

L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> con la condición de que cuando m sea 2 o 3, cada CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> es independientemente igual o diferente.

- 25 Preferiblemente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> incluyen hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y más preferiblemente hidrógeno.
- 30

Ejemplos preferidos de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> incluyen hidrógeno, metilo, y etilo, y más preferiblemente hidrógeno.

- 35 Preferiblemente, el grupo de sustituyentes A incluye flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-2</sub>, y cicloalcoxi C<sub>5-6</sub>, y más preferiblemente flúor, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-2</sub>.

Preferiblemente, el grupo de sustituyentes B incluye flúor, cloro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-2</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, y cicloalcoxi C<sub>5-6</sub>, y más preferiblemente flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1-2</sub>, y alcoxi C<sub>1-2</sub>.

40

Una realización del compuesto de fórmula (I) incluye el siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

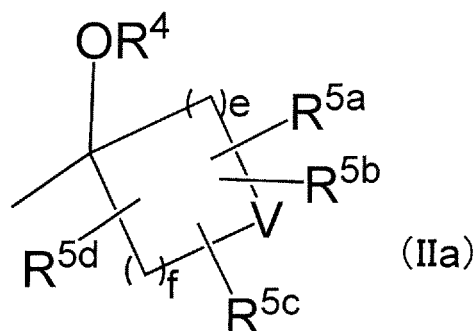
- 45 R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son independientemente, hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, con la condición de que al menos uno de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> y R<sup>1d</sup> sea el arilo C<sub>6-10</sub> anterior, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroariloxi de 5 a 12 miembros,

50

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, con la condición de que ninguno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea hidrógeno, o

55

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIa) con -OR<sup>4</sup>



en la fórmula (IIa),

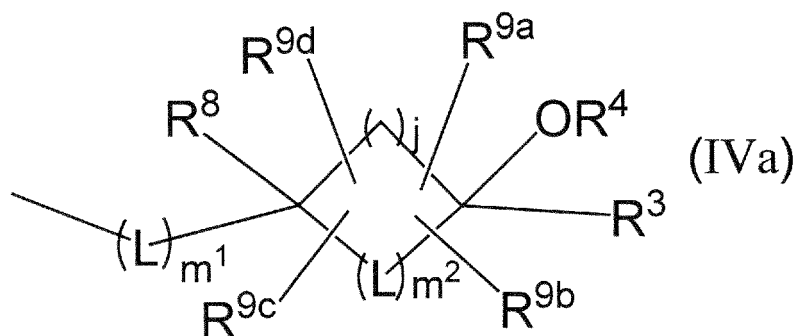
$e$  y  $f$  son independientemente 1 o 2,

$R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterocicilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B,

$V$  es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno, o en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,

$R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IVa),

$m^1$  es 0,

$m^2$  es 1 o 2,

$j$  es 1, 2 o 3,

$R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos,

$R^4$  es hidrógeno o cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos,

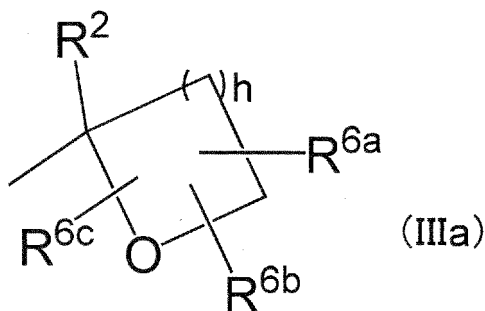
$R^8$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterocicilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo y el cicloalcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B),

L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, con la condición de que cuando m sea 2, cada CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> sea independientemente igual o diferente, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup>, y R<sup>9d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, o

R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIa) con R<sup>2</sup>



en la fórmula (IIIa),

h es 1, 2 o 3,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, y R<sup>6c</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos,

m es 1 o 2,

L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, con la condición de que cuando m sea 2, cada CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> sea independientemente igual o diferente, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B.

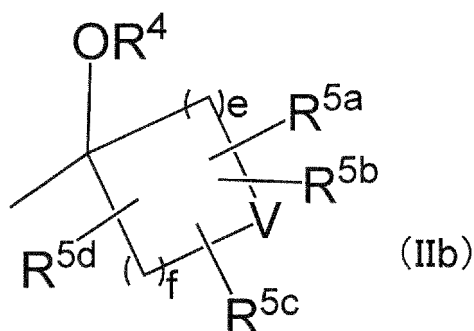
Otra realización del compuesto de fórmula (I) incluye el siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno,

al menos uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIb) con -OR<sup>4</sup>



en la fórmula (IIb),

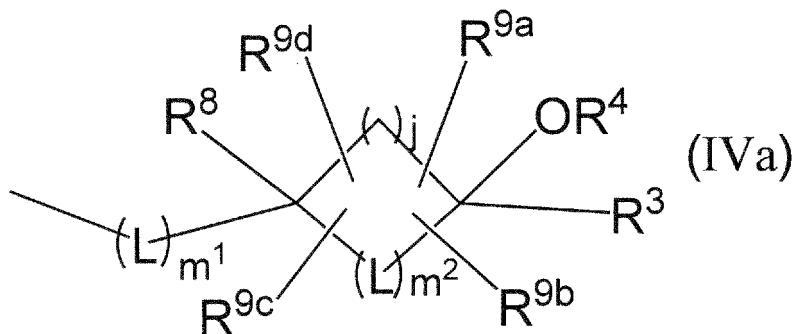
5 e y f son independientemente 1 o 2,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B,

20 V es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, y R<sup>5d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno, o en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> y CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en L,

R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> y R<sup>8</sup>



en la fórmula (IVa),

30 m<sup>1</sup> es 0,

m<sup>2</sup> es 1 o 2,

j es 1 o 2,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>4</sup> es hidrógeno,

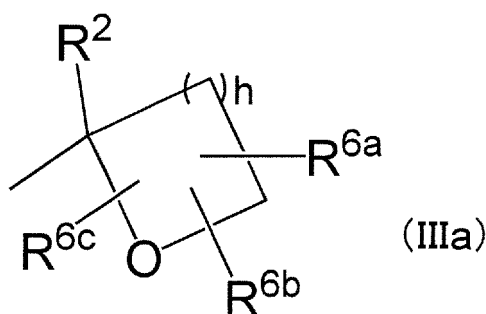
35 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,

L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, con la condición de que cuando m sea 2, cada CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> sea independientemente igual o diferente,

R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup>, y R<sup>9d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o

40 R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIa) con R<sup>2</sup>

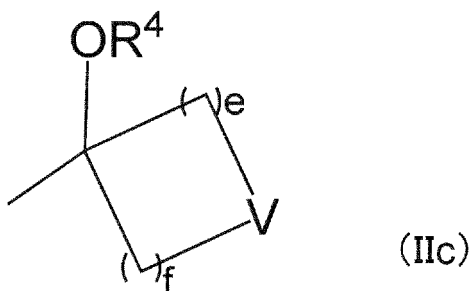


en la fórmula (IIIa),

- 5        h es 1, 2 o 3,  
           $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos,  
           $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y  $R^{6c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos,  
          m es 1 o 2,  
 10        L es  $CR^7R^8$ , con la condición de que cuando m sea 2, cada  $CR^7R^8$  sea independientemente igual o diferente,  
           $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos.

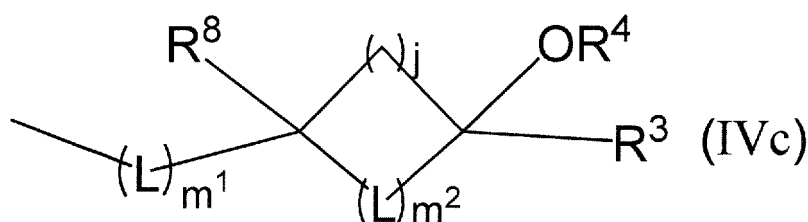
- 15        Otra realización del compuesto de fórmula (I) incluye el siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- $R^{1a}$  y  $R^{1d}$  son hidrógeno,  
          uno de  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$  es, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, fenoxi, 3-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, 4-cianofenoxi, 4-(metilsulfonyl)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, (5-fluoropiridin-2-il)oxi, 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, (5-cloropiridin-2-il)oxi, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-fluorofenoxi, o 2,4-diclorofenoxi, y el otro es hidrógeno,  
 20        ambos de  $R^2$  y  $R^3$  son metilo, o  
 25         $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIc) con  $-OR^4$



- 30        en la fórmula (IIc)

- e y f son independientemente 1 o 2,  
           $R^4$  es hidrógeno,  
          V es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno, o  
 35         $R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVc) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IVc),

$R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^8$  son hidrógeno,

$m^1$  es 0,

$m^2$  es 1 o 2,

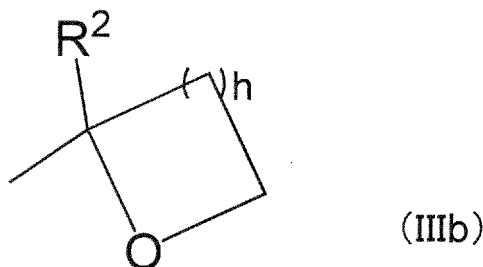
$j$  es 1 o 2,

$L$  es  $CR^7R^8$ , y

ambos de  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno,

$R^4$  es hidrógeno, isopropilo o ciclopentilo, o

$R^3$  y  $-OR^4$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIb) con  $R^2$



en la fórmula (IIIa),

$R^2$  es hidrógeno, y

$h$  es 2,

$m$  es 1,

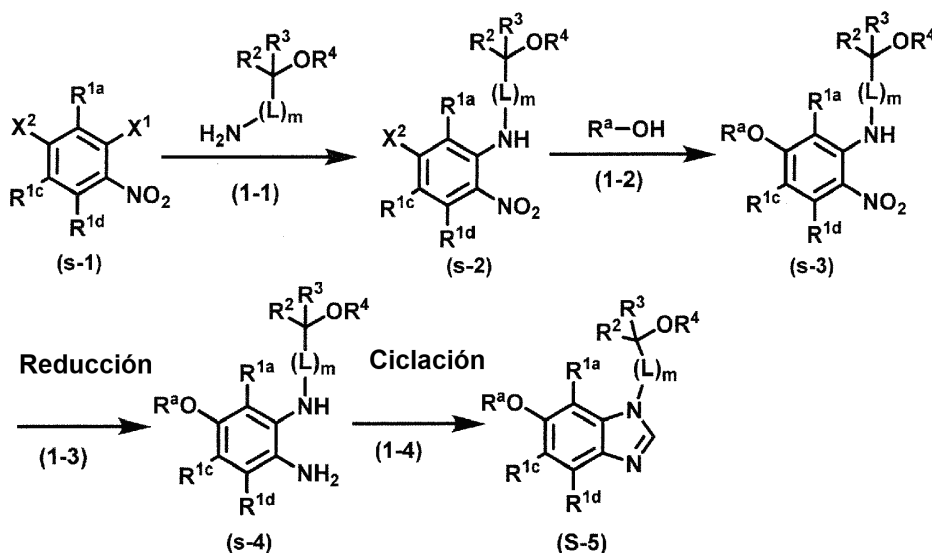
$L$  es  $CR^7R^8$ , y

ambos de  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o metilo.

A continuación se mencionan procesos para preparar los compuestos de la presente invención. El compuesto (I) de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los Procesos 1 a 5 mostrados a continuación.

#### Proceso 1:

El Compuesto (I) donde  $R^{1b}$  es  $OR^a$ , es decir, el Compuesto (S-5), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



En el esquema anterior,  $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L$ , y  $m$  son como se definen en el Término 1;  $R^aO$ - significa  $R^{1b}$  que se selecciona de alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, ariloxi  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B; y  $X^1$  y  $X^2$  son independientemente un grupo saliente tal como halógeno, trifluorometanosulfonilo, y metanosulfonilo.

Etapas (1-1):

- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto de nitroanilina (s-2) haciendo reaccionar el Compuesto de nitrobenzénico (s-1) y un compuesto de amina. La base usada en el presente documento incluye una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato potásico, y carbonato de cesio, y una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, y DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano). Cuando el compuesto de amina se usa en gran exceso, no es necesario usar dicha base. El disolvente usado en el presente documento incluye éteres tales como THF, dimetoxietano, y 1,4-dioxano; DMF; NMP; acetonitrilo; y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

Etapas (1-2):

- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-3) haciendo reaccionar el Compuesto de nitroanilina (s-2) y un compuesto que tiene hidroxilo. La base usada en el presente documento incluye hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares. El disolvente usado en el presente documento incluye éteres tales como THF, 1,2-dimetoxietano, y 1,4-dioxano; DMF; NMP; acetonitrilo; y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

Etapas (1-3):

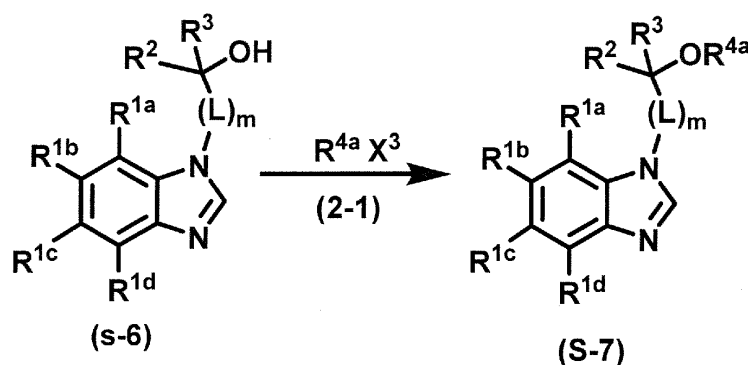
- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto de amino (s-4) reduciendo el Compuesto de nitro (s-3). La condición de reacción de la presente etapa incluye una condición general para reducir el grupo nitro, por ejemplo, una reducción catalítica en hidrogenación con paladio-carbono, o similares, reducción metálica con cinc, hierro, o similares, y reducción de hidruro con hidruro de litio y aluminio, o similares. El disolvente usado en el presente documento puede elegirse entre los disolventes usados generalmente dependiendo de cada condición de reducción, e incluye metanol, etanol, THF, acetato de etilo, o similares para la reducción catalítica; THF, ácido acético, metanol, etanol, o similares para la reducción metálica; y éter dietílico, THF, o similares para la reducción de hidruro. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

Etapas (1-4):

- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (S-5) haciendo reaccionar el Compuesto de fenilendiamina (s-4) y ácido fórmico o un ácido fórmico equivalente a ciclar. El equivalente de ácido fórmico incluye ortoformatos tales como ortoformato de metilo y ortoformato de etilo. En la presente etapa, puede usarse un catalizador, que incluye un ácido orgánico tal como ácido fórmico y ácido acético, y ácido de Lewis tal como triflato iterbio. El disolvente usado en el presente documento incluye alcoholes tales como metanol y etanol. También es posible usar ácido fórmico, ortoformato y similares como un disolvente, que se mencionan anteriormente como un reactante. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.
- El Compuesto (I), donde uno cualquiera o más de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es  $OR^a$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse de una manera similar al proceso anterior.

Proceso 2:

- El Compuesto (I), donde  $R^4$  es  $R^{4a}$  (alquilo o cicloalquilo), es decir, el Compuesto (S-7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



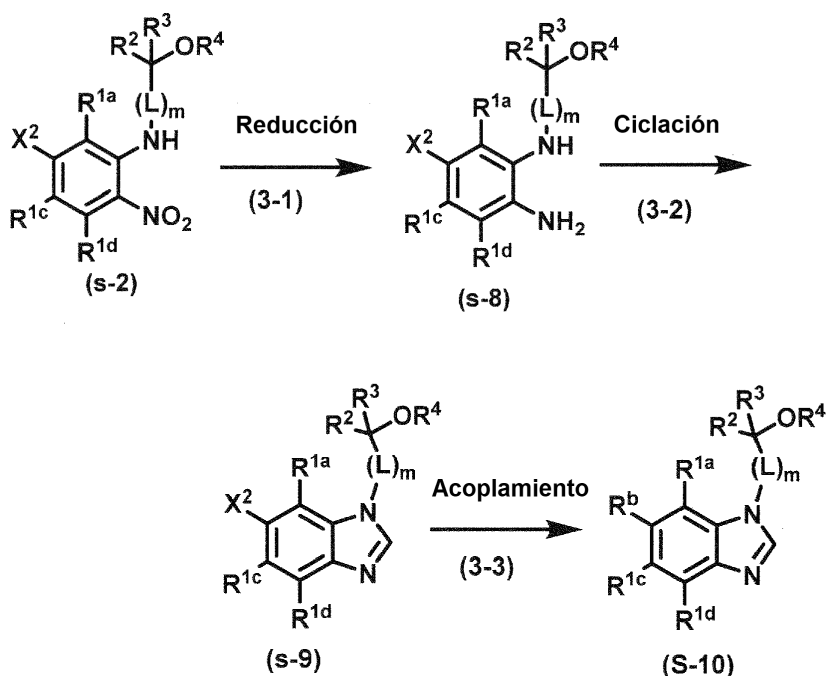
En el esquema anterior,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L$ , y  $m$  son como se definen en el Término 1;  $X^3$  tiene la misma definición que  $X^1$  anterior; y  $R^{4a}$  es igual que  $R^4$ , con la condición de que se excluya el hidrógeno.

#### Etapas (2-1):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto de éter (S-7) haciendo reaccionar el Compuesto de alcohol (s-6) que es el Compuesto (s-5), donde  $R^4$  es hidrógeno, y, por ejemplo, un compuesto de  $R^{4a}X^3$  en presencia de una base. La base usada en el presente documento incluye hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio, butil litio, butóxido de potasio, y similares. El disolvente usado en el presente documento incluye éteres tales como éter dietílico y THF; DMF; NMP; dimetilsulfóxido; y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

#### Proceso 3:

El Compuesto (I), donde  $R^{1b}$  es  $R^b$  (arilo o heteroarilo), es decir, el Compuesto (S-10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



En el esquema anterior,  $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L$ , y  $m$  son como se definen en el Término 1;  $X^2$  es como se ha definido anteriormente; y  $R^b$  es arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5 a 12 miembros, donde el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, alquiltio  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

#### Etapas (3-1):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto de amino (s-8) reduciendo selectivamente el grupo nitro en el Compuesto de nitrobenzeno (s-2). La condición de reacción de la presente etapa incluye una reducción catalítica en hidrogenación con envenenamiento por azufre de platino-carbono, o similares; reducción metálica con cinc, hierro, estaño, o similares; y reducción de hidruro con hidruro de litio y aluminio, o similares. El disolvente usado en el presente documento puede elegirse entre los disolventes usados generalmente dependiendo de cada condición de reducción, e incluye metanol, etanol, THF, acetato de etilo, o similares para la reducción catalítica; THF, ácido acético, metanol, etanol, o similares para la reducción metálica; y éter dietílico, THF, o similares para la reducción de hidruro. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas, y la

temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

#### Etapas (3-2):

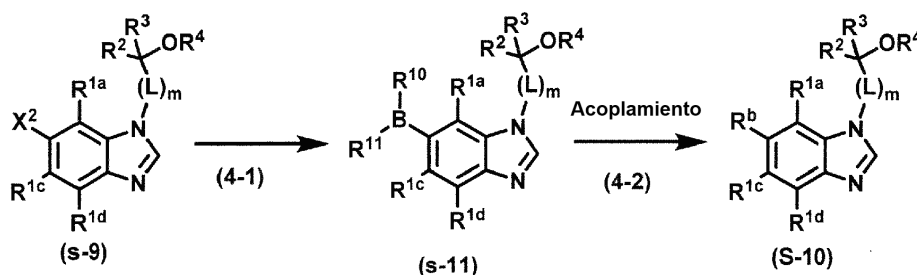
- 5 Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-9) tratando el Compuesto de amina (s-8) de una manera similar de la Etapa (1-4).

#### Etapas (3-3):

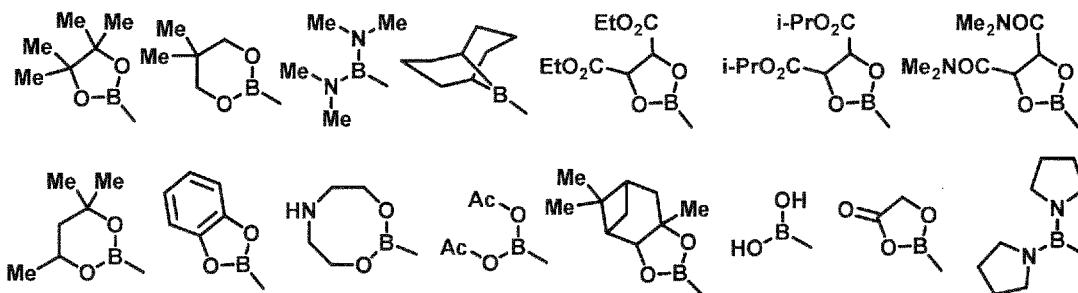
- 10 Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (S-10) haciendo reaccionar el Compuesto (s-9) y un compuesto de ácido borónico que tiene el grupo  $R^b$  o su compuesto de éster en presencia de una base y un catalizador. Específicamente, esta etapa es un proceso por medio de una reacción de acoplamiento de Suzuki. La base usada en el presente documento incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de tripotasio, y similares. El catalizador usado en el presente documento incluye acetato de paladio, tetraakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, y similares.
- 15 El disolvente usado en el presente documento incluye 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.
- 20 El Compuesto (I), donde uno cualquiera o más de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es  $R^b$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse de una manera similar al proceso anterior.

#### Proceso 4:

- 25 El Compuesto (I), donde  $R^{1b}$  es  $R^b$ , es decir, el Compuesto (S-10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



- 30 En el esquema anterior,  $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L$ , y  $m$  son como se definen en el Término 1;  $R^b$  y  $X^2$  son como se han definido anteriormente; y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son independientemente alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, dialquilamino  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, ariloxi  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido, o hidroxilo. Preferiblemente,  $R^{10}R^{11}B$  incluye las siguientes estructuras, pero sin limitarse a las mismas.



#### Etapas (4-1):

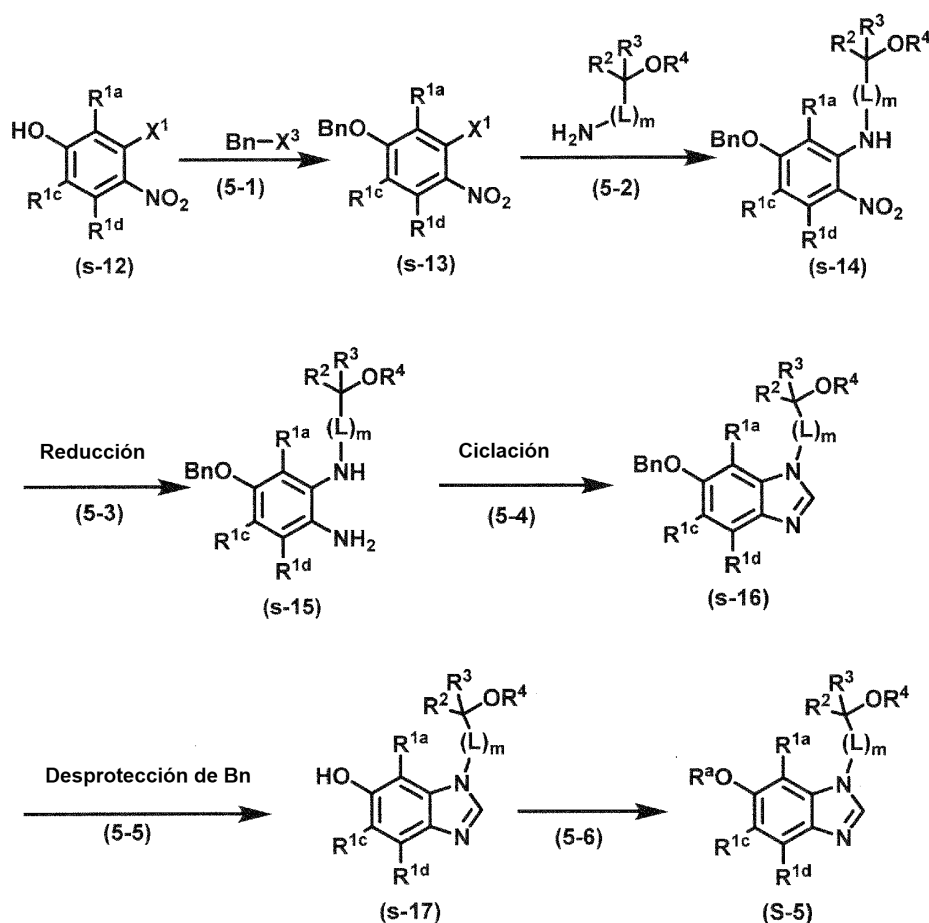
- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto de éster de boronato (s-11) haciendo reaccionar el Compuesto (s-9) y un compuesto de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador y una base. El catalizador usado en el presente documento incluye dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio, tetraakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, y similares. La base usada en el presente documento incluye acetato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, y similares. El disolvente usado en el presente documento incluye 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

Etapa (4-2):

- Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (S-10) haciendo reaccionar el Compuesto de éster de boronato (s-11) y un compuesto de haluro que tiene un grupo  $R^b$  o un compuesto de triflato que tiene un grupo  $R^b$  (tal como  $R^b-X$  ( $X$ : átomo de halógeno) o  $CF_3SO_2O-R^b$ ) en presencia de un catalizador y una base. Específicamente, esta etapa es un proceso por medio de una reacción de acoplamiento de Suzuki. La base usada en el presente documento incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de tripotasio, y similares. El catalizador usado en el presente documento incluye acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilideno-acetona)dipaladio, y similares. El disolvente usado en el presente documento incluye 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.
- El Compuesto (I), donde uno cualquiera o más de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es  $R^b$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse de una manera similar al proceso anterior.

Proceso 5:

- El Compuesto (I) donde  $R^{1b}$  es  $OR^a$ , es decir, el Compuesto (S-5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.



- En el esquema anterior,  $R^{1a}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L$ , y  $m$  son como se definen en el Término 1; y  $R^a$ ,  $X^1$  y  $X^3$  son como se han definido anteriormente. Bn significa un grupo bencilo. En lugar del grupo bencilo, también puede usarse un grupo protector similar con respecto al grupo bencilo, por ejemplo, un grupo bencilo sustituido que se divulga en Protective Groups in Organic Synthesis.

Etapa (5-1):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-13), por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (s-12) con  $Bn-X^3$  en presencia de una base. La base usada en el presente documento incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares.  $Bn-X^3$  puede incluir cloruro de bencilo,

bromuro de bencilo y similares. Según sea adecuado, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, o similares, pueden añadirse a los mismos. El disolvente usado en el presente documento incluye acetona, acetonitrilo, THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, NMP, y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento. Además, el Compuesto (s-13) también puede prepararse a partir del Compuesto (s-12) de acuerdo con el método (condición) divulgado en Protective Groups in Organic Synthesis y similares.

#### Etapas (5-2):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-14) a partir del Compuesto (s-13) de una manera similar de la Etapa (1-1).

#### Etapas (5-3):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-15) a partir del Compuesto (s-14) de una manera similar de la Etapa (3-1) (es decir, una manera para reducir selectivamente un grupo nitro).

#### Etapas (5-4):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-16) a partir del Compuesto (s-15) de una manera similar de la Etapa (1-4).

#### Etapas (5-5):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (s-17), por ejemplo, hidrogenando el Compuesto (s-16) para desprotegerlo con respecto al grupo hidroxilo. El catalizador usado en el presente documento es un catalizador heterogéneo, tal como paladio-carbono. La condición de hidrogenación significa "en una atmósfera de hidrógeno" o "en presencia de ácido fórmico, formiato amónico, o similares". El disolvente usado en el presente documento incluye metanol, etanol, THF, acetato de etilo, y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de 0 °C al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento. Además, el Compuesto (s-17) también puede prepararse a partir del Compuesto (s-16) de acuerdo con el método (condición) divulgado en Protective Groups in Organic Synthesis y similares.

#### Etapas (5-6):

Esta etapa es un proceso para preparar el Compuesto (S-5) a partir del Compuesto (s-17), que incluye las siguientes dos condiciones de reacción, pero sin limitarse a las mismas.

1) Como condición de reacción usando una base, incluye un proceso para preparar el Compuesto (S-5) a partir del Compuesto (s-17) y  $R^a-X^4$  donde  $R^a$  en  $R^{1b}$  es alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o heteroarilo de 5 a 12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y  $X^4$  es igual que el  $X^1$  anterior, de acuerdo con una reacción similar a la Etapa (1-2).

2) Como condición de reacción usando un catalizador y una base, incluye un proceso de uso de un compuesto de ácido borónico que tiene  $R^3$  o un compuesto de halógeno que tiene  $R^a$ . El catalizador utilizado en el presente documento incluye acetato de cobre (II), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (II) y similares. La base utilizada en el presente documento incluye carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de potasio, trietilamina, y similares. El disolvente usado en el presente documento incluye cloroformo, 1,4-dioxano, DMF, sulfóxido de dimetilo, NMP (N-metil-2-pirrolidinona), y similares. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

El Compuesto (I), donde uno cualquiera o más de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  es  $OR^a$ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede prepararse de una manera similar al proceso anterior.

La reducción anterior del grupo nitro [Etapa (1-3), Etapa (3-1), Etapa (5-3)] y la posterior ciclación [Etapa (1-4), Etapa (3-2), Etapa (5-4)] se puede hacer secuencialmente, por ejemplo, añadiendo ácido fórmico o un equivalente de ácido fórmico tal como ortoformiato en la etapa de reducción (s-3) o (s-14), por lo tanto, los compuestos ciclados (S-5), (s-9) o (s-16) se pueden preparar en una sola etapa. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 12 horas, y la temperatura de reacción es de la temperatura ambiente al punto de ebullición de un disolvente usado en el presente documento.

La temperatura ambiente en los procesos anteriores significa específicamente de 10 °C a 30 °C.

5 Los materiales de partida y los intermedios en los procesos anteriores son compuestos conocidos o pueden prepararse con compuestos conocidos de acuerdo con un método conocido. En caso de que cualquier grupo funcional que no sea el sitio de reacción objetivo pueda reaccionar o pueda ser inadecuado en los procesos anteriores, el grupo funcional distinto del sitio de reacción objetivo puede protegerse para la reacción, y el grupo protector puede escindirse para dar un compuesto deseado una vez completada la reacción. El grupo protector usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo protector convencional divulgado en Protective Groups in Organic Synthesis y similares. Específicamente, el grupo protector para el grupo amino incluye, por ejemplo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, acetilo, bencilo, y similares; y el grupo protector para hidroxilo incluye, por ejemplo, tri-*alquilsililo* inferior, acetilo, bencilo, y similares.

15 La introducción y escisión de grupos protectores se puede realizar mediante un método convencional en química orgánica (por ejemplo, véase, Protective Groups in Organic Synthesis mencionado anteriormente), o un método similar.

20 Cambiando apropiadamente el uno o más grupos funcionales en un producto intermedio o final en los procesos anteriores, también es posible preparar un compuesto diferente definido en la presente invención. La conversión del uno o más grupos funcionales se puede hacer de acuerdo con un método convencional (por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (1989)).

25 Los compuestos intermedios y deseados en los procesos anteriores pueden aislarse/purificarse mediante una purificación generalmente utilizada en química orgánica sintética, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, desecación, concentración, recristalización, diversas cromatografías, etc. Algunos intermedios pueden usarse en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

30 Los isómeros ópticos de la presente invención se pueden aislar usando un método de división conocido en una etapa apropiada, por ejemplo, separación con una columna ópticamente activa y cristalización fraccionada. Y, es factible utilizar un material de partida ópticamente activo.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser a veces un isómero óptico, un estereoisómero, un tautómero, tal como un compuesto ceto-enol, y/o un isómero geométrico, por lo que incluyen todos los isómeros posibles, incluidos los isómeros anteriores, y una mezcla de los mismos.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden incluir el compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, además de los isómeros anteriores. Y, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden estar en forma de un aducto con agua o cada disolvente, por lo que también incluyen dichos aductos. Además, los compuestos de la presente invención también pueden incluir diversas realizaciones de los cristales y los compuestos en los que una parte o todos los átomos que componen los compuestos se reemplazan con otro isótopo (por ejemplo, reemplazando hidrógeno por deuterio, y reemplazando  $^{12}\text{C}$  por  $^{14}\text{C}$ ).

45 La "sal farmacéuticamente aceptable" utilizada en el presente documento incluye, por ejemplo, una sal de adición de bases o una sal de adición de ácidos. La sal de adición de bases incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como sal de calcio y sal de magnesio; una sal de adición de amina soluble en agua, tal como sal de amonio y N-metilglucamina (meglumina); y una sal de alcohol amonio inferior de una amina orgánica. La sal de adición de ácidos incluye, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato[1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

50 Las sales del presente compuesto se pueden preparar, por ejemplo, de las siguientes formas. Por ejemplo, cuando el presente compuesto se obtiene en forma de sal, la sal del mismo se puede preparar purificándolo directamente. Cuando el presente compuesto se obtiene en forma libre, la sal del mismo se puede preparar disolviéndola o suspendiéndola en un disolvente orgánico apropiado, añadiéndole un posible ácido o base, y a continuación tratando la mezcla obtenida de manera general.

60 El compuesto de fórmula (I) preparado mediante los procesos anteriores puede aislarse/purificarse de una manera convencional tal como extracción, cromatografía en columna, recristalización y reprecipitación. El disolvente de extracción utilizado en el presente incluye, por ejemplo, éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, tolueno, y similares. La purificación por cromatografía en columna se puede realizar con un gel de sílice de tratamiento químico ácido, básico o variable, alúmina o similares. El disolvente de elución utilizado en el presente documento incluye, por ejemplo, hexano/acetato de etilo, hexano/cloroformo, acetato de etilo/metanol, cloroformo/metanol, acetonitrilo/agua, etanol/agua, y similares.

Los compuestos novedosos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tiene un anillo de bencimidazol, tienen la propiedad de inhibir Nav 1.7 y, por lo tanto, se pueden usar como medicamento para tratar o prevenir un dolor que implica un nervio periférico, tal como fibras C y fibras Aδ, dolor espontáneo, tal como entumecimiento, dolor de quemadura, dolor sordo, dolor punzante y dolor fulgurante, dolor neuropático acompañado de hiperalgesia tal como estimulación mecánica y estimulación por frío o alodinia, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, etc. El dolor neuropático incluye, por ejemplo, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuropatía inducida por quimioterapia, dolor por cáncer, daño a los nervios sensoriales causado por infección viral en el síndrome de inmunodeficiencia humana, neuralgia del trigémino, síndrome de dolor regional complejo, distrofia simpática refleja, neuralgia después de una cirugía lumbar, dolor del miembro fantasma, dolor después de una lesión de la médula espinal, dolor postoperatorio persistente, polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria, neuropatía alcohólica, neuropatía periférica por atrapamiento, neuropatía iatrogénica, trastorno neurosensorial súbito, neuropatía inducida por desnutrición, neuropatía inducida por radiación, radiculopatía, neuropatía periférica tóxica, neuropatía periférica traumática, lesión por avulsión del plexo braquial, neuralgia glossofaríngea, neuropatía autoinmunitaria, y síndrome de cola de caballo crónico. El dolor nociceptivo o dolor inflamatorio incluye dolor lumbar, dolor abdominal, artritis reumatoide crónica, un dolor causado por osteoartritis, mialgia, dolor posoperatorio agudo, dolor por fractura, dolor después de una quemadura, y similares. Además, los presentes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden usarse como medicamento para tratar o prevenir la disuria. La disuria incluye micción frecuente, dolor de vejiga causado por hiperplasia prostática, y similares. Además, los presentes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también se pueden usar como un medicamento para tratar o prevenir la ataxia desarrollada al suprimir el disparo nervioso anormal en el cerebelo en la esclerosis múltiple. Además, los presentes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser un fármaco que no tenga efectos secundarios en el corazón o el nervio central, lo que constituye un problema en la medicación existente, ya que tienen una actividad inhibidora selectiva de Nav 1.7.

Los presentes compuestos pueden administrarse por vía oral, parenteral o rectal, y la dosis diaria puede variar dependiendo del compuesto, el modo de administración, el estado/edad del paciente, etc. Para la administración oral, por ejemplo, los presentes compuestos pueden administrarse generalmente en una dosis de aproximadamente 0,01 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 500 mg al día por kilogramo de peso corporal de ser humano o mamífero y de una a varias veces. Para la administración parenteral, tal como inyección intravenosa, por ejemplo, los presentes compuestos pueden administrarse generalmente en una dosis de aproximadamente 0,01 a 300 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal de ser humano o mamífero.

Los presentes compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral directamente o como una formulación adecuada que los comprenda. La formulación de los mismos puede ser, por ejemplo, un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, líquido, suspensión, inyección, parche, parche de gel, y similares, pero sin limitarse a los mismos. La formulación se puede preparar con agentes aditivos farmacéuticamente aceptables en medios conocidos. Los agentes aditivos se pueden elegir para cualquier propósito, incluyendo un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un fluidificante, un lubricante, un agente de revestimiento, un solubilizante, un agente solubilizante, un espesante, un dispersante, un agente estabilizante, un agente edulcorante, un aroma, y similares. Específicamente, incluyen, por ejemplo, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, caramelosa cálcica, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, propilenglicol, óxido de titanio, talco, y similares.

Los presentes compuestos, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse en combinación con, por ejemplo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, tal como celecoxib, Voltaren, ibuprofeno, loxoprofeno, acetaminofeno, diclofenaco y dexametasona, y un analgésico opioide, tal como tramadol, morfina y oxicodona, con el fin de potenciar la acción de los mismos. Además, los presentes compuestos, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pueden usarse en combinación con un agente antiepiléptico (tal como pregabalina y carbamazepina), un inhibidor de la aldosa reductasa (tal como epalrestat), un fármaco derivado de prostaglandina (tal como limaprost alfadex), un agente antidepresivo (tal como amitriptilina y duloxetina), un agente anticonvulsivo, un agente ansiolítico, un agonista del receptor de dopamina, un agente antiparkinsoniano, un preparado hormonal, un medicamento para la migraña, un antagonista del receptor  $\beta$  adrenérgico, un fármaco para tratar la demencia, un fármaco para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, o similares. Los fármacos preferidos utilizados en combinación con el presente compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen un agente antiepiléptico tal como pregabalina y carbamazepina, un agente antidepresivo tal como amitriptilina y duloxetina, un analgésico narcótico tal como morfina, oxicodona y tramadol, un agente antiinflamatorio tal como acetaminofeno, diclofenaco y dexametasona, un inhibidor de la aldosa reductasa tal como epalrestat, y un derivado de prostaglandina tal como limaprost alfadex. Con el fin de reducir los efectos secundarios de los mismos, los presentes compuestos, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden usarse en combinación con un fármaco antiemético y un fármaco inductor del sueño. El intervalo de administración del presente compuesto y su fármaco concomitante no está limitado, es decir, el fármaco concomitante puede administrarse al mismo tiempo que el presente compuesto o en un intervalo adecuado. O, el presente compuesto y su fármaco concomitante se pueden formular en un fármaco de combinación. La dosis del fármaco de combinación se puede determinar de forma

adecuada basándose en el estándar de la dosis usada clínicamente del mismo. La relación de combinación del presente compuesto y su fármaco concomitante puede determinarse adecuadamente basándose en su paciente objeto, la vía de administración, la enfermedad, la patología, el fármaco concomitante, etc. Por ejemplo, cuando el paciente objeto es un ser humano, el fármaco concomitante puede usarse en 0,01 a 1000 partes en peso por parte del presente compuesto.

### Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y Pruebas farmacológicas. La cromatografía sobre gel de sílice o cromatografía en columna sobre gel de sílice amino utilizada en los ejemplos de trabajo fue un producto fabricado por YAMAZEN CORPORATION. Cada compuesto se identificó con un espectro de resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H}$  RMN), cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas (LCMS), etc. Se midió la  $^1\text{H}$  RMN con JNM-LA300 (JEOL) o JNM-AL400 (JEOL).

El estado de la difracción de polvo de rayos X fue el siguiente.

Conjunto de medición: X'pert-MPD (Spectris Co., Ltd.)

Rayos X: Cu  $K\alpha_1$ /45 kV/40 mA

Hendidura de entrada: 15 mm (Automático)/Hendidura para evitar divergencias: 15 mm (Automático)

Placa de muestras: Placa de Si no reflectante

Tamaño de etapa: 0,017°

Rango de barrido: 4-40° (2 $\theta$ )

Tiempo de integración: 100 segundos/etapa

Cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas: La condición de medición de LCMS se muestra a continuación, y el valor detectado de la espectrografía de masas [MS (m/z)] se muestra como M+H.

Detector de MS: ACQITY SQD

HPLC: ACQITY UPLC

Columna: ACQITY BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 2,1 x 50 mm

Caudal: 0,75 ml/min

Longitud de onda: 254 nm

Fase móvil:

A: ácido fórmico acuoso al 0,05 %

B: acetonitrilo

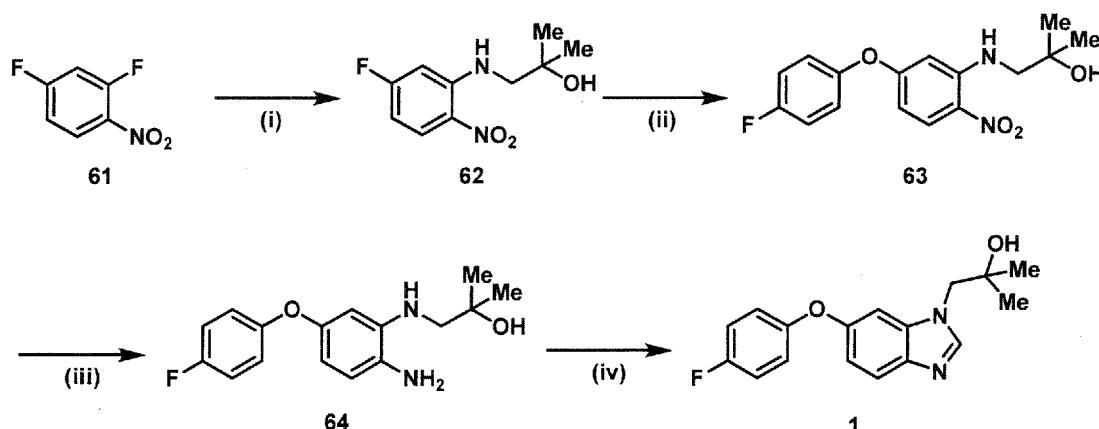
Programa de tiempo:

| Tiempo de la etapa (min) |         |                      |
|--------------------------|---------|----------------------|
| 1                        | 0,0-1,3 | A: B = 90:10 => 1:99 |
| 2                        | 1,3-1,5 | A : B = 1:99         |
| 3                        | 1,5-2,0 | A : B = 90:10        |

Salvo que se especifique de otro modo, los compuestos de material de partida, los reactivos de reacción y los disolventes usados en el presente documento eran productos disponibles comercialmente o se prepararon de acuerdo con métodos conocidos.

En los siguientes Ejemplos y Pruebas farmacológicas, las abreviaturas que se muestran a continuación se pueden utilizar a veces para simplificar la descripción de la presente memoria descriptiva. Me: metilo, Ac: acetilo, Ph: fenilo, THF: tetrahidrofurano, DMF: N,N-dimetilformaldehído, NMP: N-metil-2-pirrolidinona, DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina, HEPES: ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico, EGTA: 0,0'-bis(2-aminoetil)etilenglicol-N,N,N',N'-tetraacetato, AD-mix- $\beta$ : un reactivo de mezcla de hidroquinidin-1,4-ftalazinadiil diéter/carbonato de potasio/ferricianuro de potasio/osmiato de potasio dihidrato = 2/624/624/1 (relación molar), Pd/C: paladio/carbono, Pt-S/C: platino/carbono envenenado con azufre, J: constante de acoplamiento, s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuádruplete, dd: doblete de dobletes, td: 3 dobletes, tt: 3 tripletes, m: multiplete, a: ancho.

Ejemplo 1: Preparación de 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 1)



5 Etapa (i): Preparación de 1-[(5-fluoro-2-nitrofenil)amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 62)

Una mezcla del Compuesto 61 (1,59 g), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,98 g), diisopropiletilamina (5,22 ml), y DMF (50 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una mezcla de acetato de etilo/hexano (= 1/1), y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 62 en forma de un producto en bruto.

10 Etapa (ii): Preparación de 1-[(5-(4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil)amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 63)

15 Una mezcla del producto en bruto del Compuesto 62 preparado en la Etapa (i), 4-fluorofenol (1,68 g), carbonato de cesio (6,52 g), y NMP (25 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una mezcla de acetato de etilo/hexano (= 1/1), y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el Compuesto 63 (3,10 g).

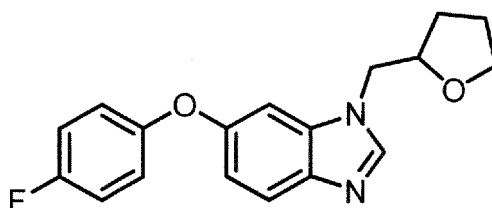
20 Etapa (iii): Preparación de 1-[[2-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil]amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 64)

25 Una mezcla del Compuesto 63 (3,10 g), formiato amónico (2,95 g), Pd al 10%/C (0,30 g), y metanol (47 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 99/1) para dar el Compuesto 64 (2,70 g).

30 Etapa (iv): Preparación de 1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 1)

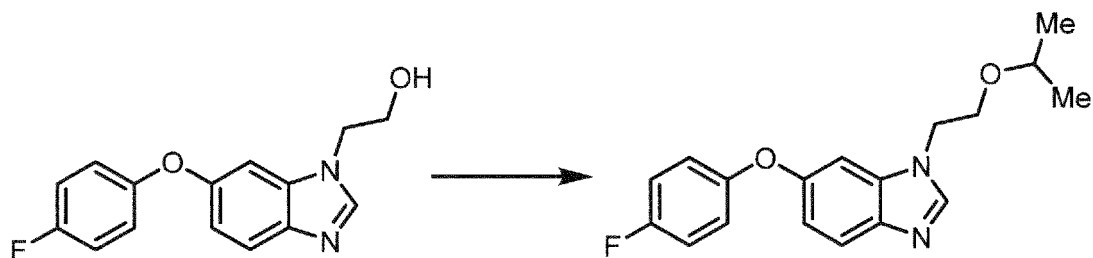
35 Una mezcla del Compuesto 64 (0,60 g), ortoformiato de trimetilo (1,73 ml), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,079 g) se agitó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 1 (0,41 g).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06 (6H, s), 4,08 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,87 (1H, m), 6,96-6,99 (2H, m), 7,17 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,09 (1H, s).  
 40 XRD; 2θ = 12,1, 13,6, 15,0, 15,2, 16,8, 18,5, 19,1, 19,6, 19,9, 20,1, 20,7, 21,8, 23,5, 24,0, 24,5, 25,2, 26,0, 26,7, 30,4, 34,8

Ejemplo 2: Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-1-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1H-benzimidazol (Compuesto 2)

**2**

El Compuesto 2 (0,26 g) se preparó de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1 usando el material de partida, (tetrahidrofurano-2-il)metanol (0,607 g) en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,49 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,94 (1H, m), 3,63 (2H, m), 4,07-4,34 (3H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,35 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,14 (1H, s).

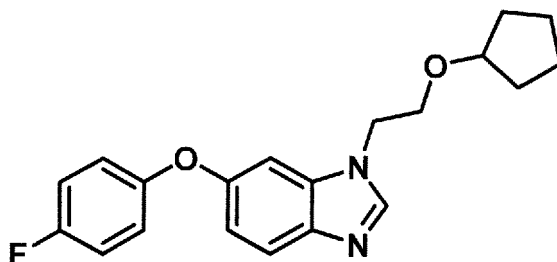
Ejemplo 3: Preparación de 6-(4-fluorofenoxi)-1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1H-benzoimidazol (Compuesto 3)

**65****3**

Una mezcla del Compuesto 65 (0,050 g) preparado de acuerdo con Ejemplo 1 con un material de partida apropiado, hidruro de sodio (0,011 g), y DMF (1,0 ml) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió 2-bromopropano (0,045 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. A la mezcla de reacción se le añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 99/1) para dar el Compuesto 3 (9 mg).

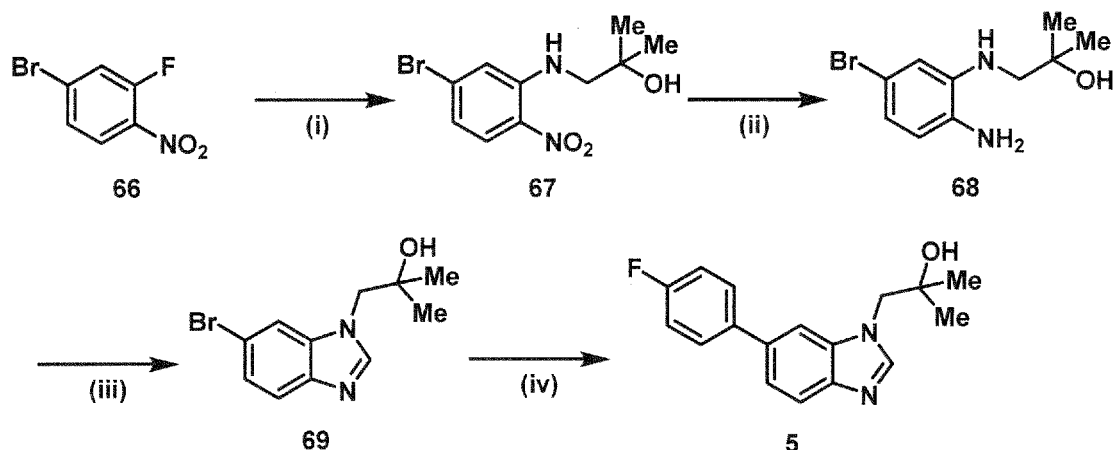
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,94 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,44 (1H, m), 3,64 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,30 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,87-7,02 (3H, m), 7,18 (2H, m), 7,32 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo 4: Preparación de 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzoimidazol (Compuesto 4)

**4**

El Compuesto 4 (0,007 g) se preparó de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 usando bromociclopentano (0,049 g) en lugar de 2-bromopropano. LCMS:T = 0,828, m/z = 341

Ejemplo 5: Preparación de 1-[6-(4-fluorofenil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 5)



Etapa (i): Preparación de 1-[(5-bromo-2-nitrofenil)amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 67)

- 5 El Compuesto 67 (1,20 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 1 usando el Compuesto 66 (1,1 g) en lugar del Compuesto 61.

Etapa (ii): Preparación de 1-[(2-amino-5-bromofenil)amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 68)

- 10 El Compuesto 68 (0,811 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (iii) en el Ejemplo 1 usando el Compuesto 67 (1,20 g) en lugar del Compuesto 63, y Pt al 3 %-S/C (0,24 g) en lugar de Pd al 10 %/C como catalizador.

Etapa (iii): Preparación de 1-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 69)

- 15 El Compuesto 69 (0,210 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (iv) en el Ejemplo 1 usando el Compuesto 68 (0,259 g) en lugar del Compuesto 64, y ácido acético (0,060 g) en lugar de ácido p-toluenosulfónico monohidrato.

Etapa (iv): Preparación de 1-[6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 5)

- 25 Una mezcla del Compuesto 69 (0,050 g), ácido 4-fluorofenilborónico (0,052 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,043 g), y 1,4-dioxano (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 99/1) para dar el Compuesto 5 (30 mg).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,11 (6H, s), 4,20 (2H, s), 4,79 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,66-7,76 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,13 (1H, s).

Ejemplos 6 - 10:

Los Ejemplos 6 a 10 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 5 usando cada material de partida apropiado.

[Tabla 1]

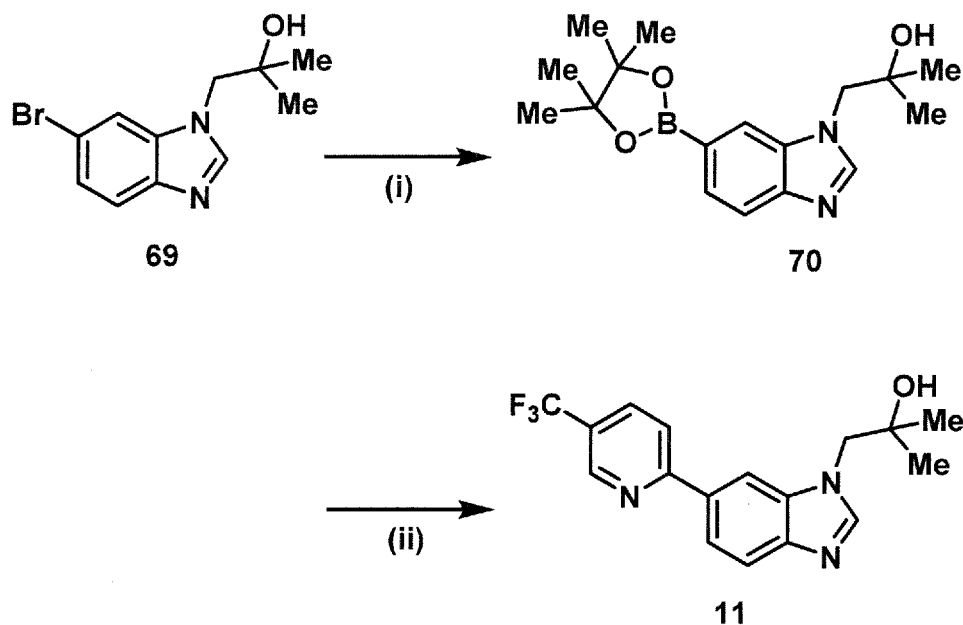
| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro        |
|---------|--------------------|---------------------------|
| 6       |                    | LCMS:T = 0,666, m/z = 297 |
| 7       |                    | LCMS:T = 0,831, m/z = 347 |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                             |
|---------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8       |                    | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,53-1,82 (3H, m), 1,95-2,00 (1H, m), 3,58-3,79 (2H, m), 4,18-4,51 (3H, m), 7,76 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,29 (3H, m), 8,48 (1H, s), 9,03 (1H, s). |
| 9       |                    | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,12 (6H, s), 4,23 (2H, s), 4,81 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,82 (2H, m), 7,94 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,18 (1H, s).                     |
| 10      |                    | LCMS:T = 1,055, m/z = 375                                                                                                                                                                      |

Ejemplo 11: Preparación de 2-metil-1-{6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il}propan-2-ol (Compuesto 11)

5



10 Etapa (i): Preparación de 2-metil-1-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]propan-2-ol (Compuesto 70)

Una mezcla del Compuesto 69 (0,10 g), bis(pinacolato)diboro (0,142 g), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,054 g), acetato potásico (0,146 g), y 1,4-dioxano (2,0 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 8/1) para dar el Compuesto 70 (90 mg).

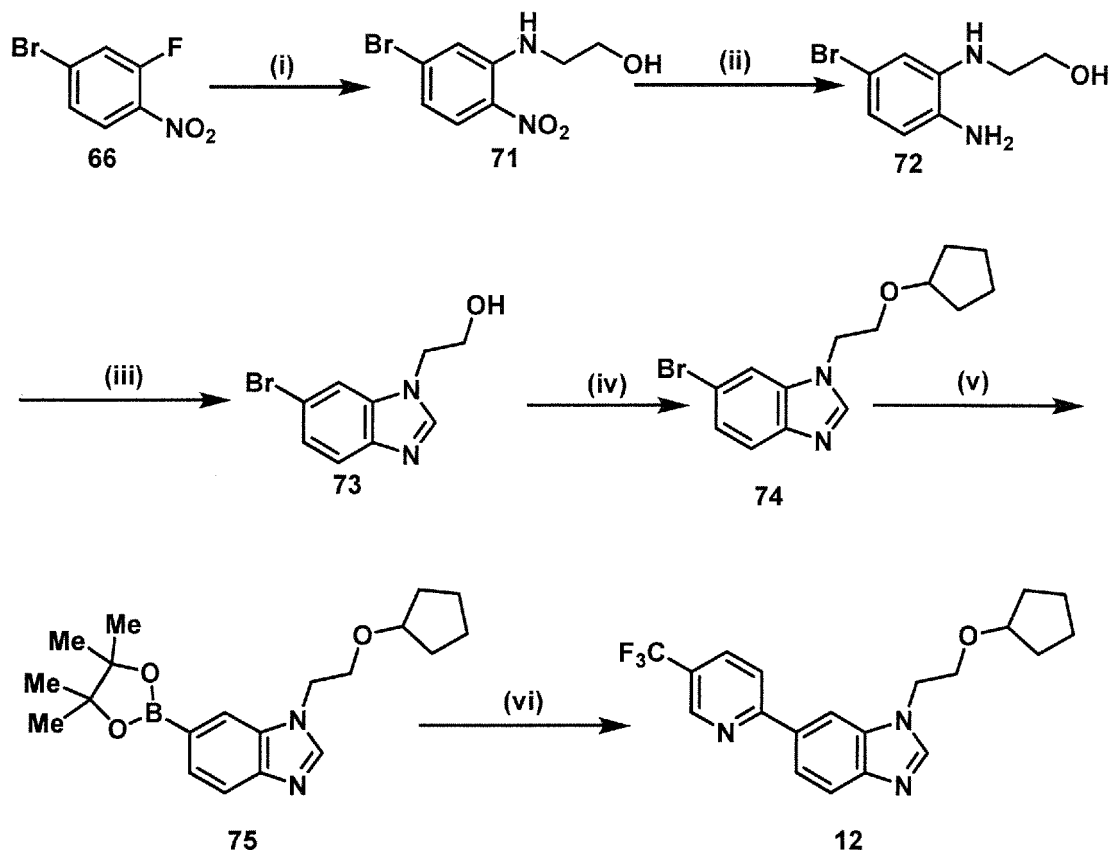
20 Etapa (ii): Preparación de 2-metil-1-{6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol-1-il}propan-2-ol (Compuesto 11)

Una mezcla del Compuesto 70 (90 mg), 2-bromo-5-trifluorometilpiridina (0,126 g), 3 mol/l de carbonato sódico acuoso (0,372 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (86 mg), y 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La

capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: un disolvente mixto de cloroformo y metanol) para dar el Compuesto 11 (40 mg).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (6H, s), 4,25 (2H, s), 4,83 (1H, s), 7,74 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,24 (3H, m), 8,49 (1H, s), 9,02 (1H, s).

Ejemplo 12: Preparación de 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzoimidazol (Compuesto 12)



**Etapla (i): Preparación de 2-[(5-bromo-2-nitrofenil)amino]etan-1-ol (Compuesto 71)**

El Compuesto 71 (0,698 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 5 usando 2-aminoetan-1-ol (0,458 g) en lugar de 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

**Etapla (ii): Preparación de 2-[(2-amino-5-bromofenil)amino]etan-1-ol (Compuesto 72)**

El Compuesto 72 (0,561 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (ii) en el Ejemplo 5 usando el Compuesto 71 (0,698 g) en lugar del Compuesto 67.

**Etapla (iii): Preparación de 2-(6-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)etan-1-ol (Compuesto 73)**

El Compuesto 73 (0,19 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (iii) en el Ejemplo 5 usando el Compuesto 72 (0,231 g) en lugar del Compuesto 68.

**Etapla (iv): Preparación de 6-bromo-1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-1H-benzoimidazol (Compuesto 74)**

El Compuesto 74 (0,025 g) se preparó de acuerdo con el proceso del Ejemplo 3 usando el Compuesto 73 (0,19 g) en lugar del Compuesto 65.

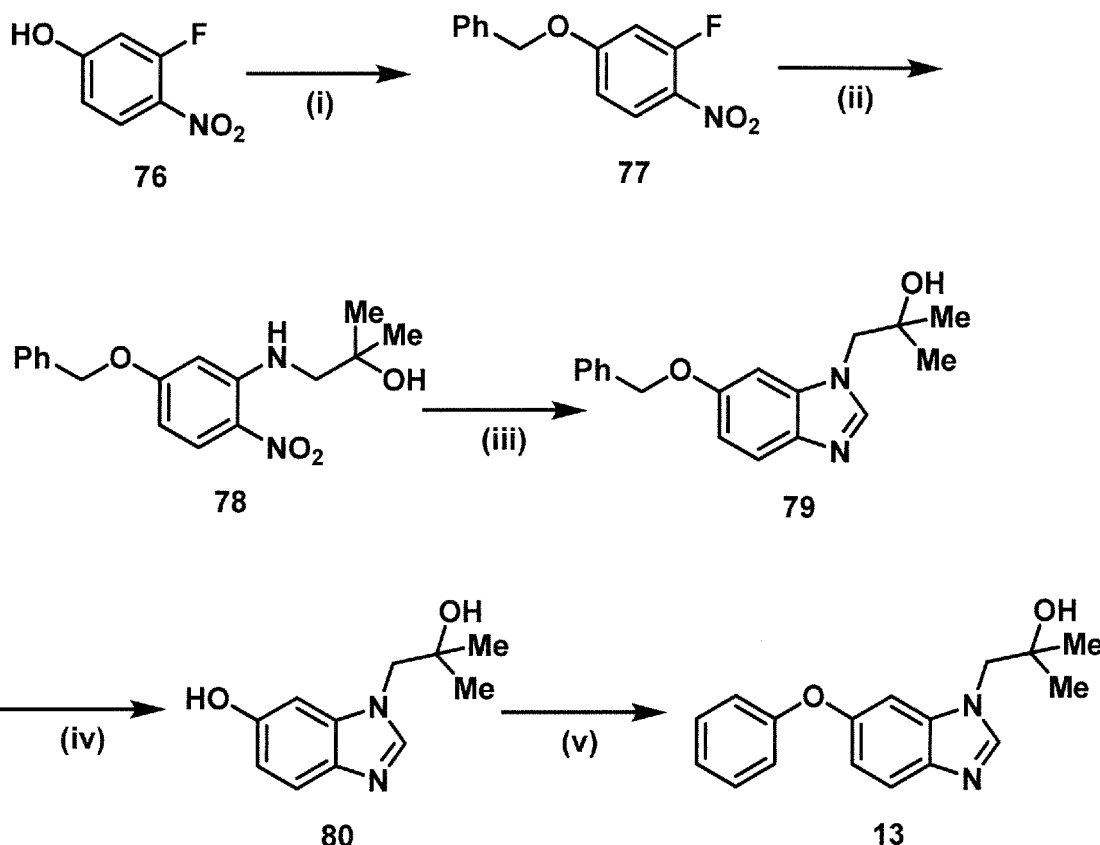
**Etapla (v): Preparación de 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-benzoimidazol (Compuesto 75)**

El Compuesto 75 se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 11 usando el Compuesto 74 (0,015 g) en lugar del Compuesto 69. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa (vi): Preparación de 1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzimidazol (Compuesto 12)

El Compuesto 12 (0,018 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (ii) en el Ejemplo 11 usando el Compuesto 75 en lugar del Compuesto 70.

5 LCMS:T = 0,974, m/z = 376

Ejemplo 13: Preparación de 2-metil-1-(6-fenoxi-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 13)Etapa (i): Preparación de 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenzenceno (Compuesto 77)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato potásico (27,1 g) a una solución del Compuesto 76 (20,5 g) en DMF (326 ml) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se calentó a 97 °C, y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (27,9 g) a la misma durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, y después se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno (162 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. (El procedimiento de extracción anterior se repitió dos veces.) El residuo obtenido se lavó en suspensión con una mezcla de acetato de etilo/hexano (= 1/4) para dar el Compuesto 77 (28,0 g).

Etapa (ii): Preparación de 1-[5-(benciloxi)-2-nitrofenil]amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 78)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió diisopropiletilamina (32 g) a una solución del Compuesto 77 (24,5 g) en NMP (248 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 88 °C, y se añadió gota a gota 1-amino-2-metilpropan-2-ol (11,48 g) a la misma durante 12 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió tolueno (248 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. (El procedimiento de extracción anterior se repitió dos veces.) Al residuo obtenido se le añadió gota a gota agua (248 ml). El cristal precipitado se recogió en un filtro y se secó para dar el Compuesto 78 (32,8 g).

Etapa (iii): Preparación de 1-[6-(benciloxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 79)

A una solución del Compuesto 78 (0,5 g) en metanol (7,9 ml) se le añadieron ortoformiato de trimetilo (4,37 ml), ácido fórmico (0,6 ml), y cinc (0,52 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron una solución acuosa de sal de Rochelle (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 79 (0,45 g).

Etapa (iv): Preparación de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzoimidazol-6-ol (Compuesto 80)

A una solución del Compuesto 79 (0,5 g) en metanol (5,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió paladio al 10 %-carbono (contenido de agua al 50 %, 0,1 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo/hexano, y la mezcla se lavó en suspensión a temperatura ambiente. El cristal obtenido se recogió en un filtro, y se secó para dar el Compuesto 80 (0,32 g).

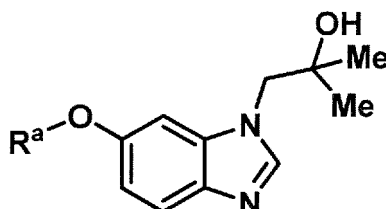
Etapa (v): Preparación de 2-metil-1-(6-fenoxi-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 13)

Una mezcla de reacción del Compuesto 80 (0,10 g), ácido fenilborónico (0,118 g), acetato de cobre (0,132 g), trietilamina (0,198 ml), y cloroformo (2,5 ml) se agitó a 35 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 98/2) para dar el Compuesto 13 (0,013 g).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,06 (6H, s), 4,08 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,87-6,94 (3H, m), 7,05 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,62 (1H, m), 8,09 (1H, s).

Ejemplos 14 - 27:

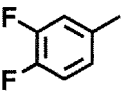
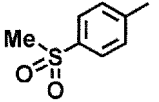
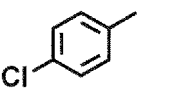
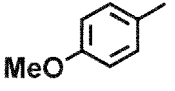
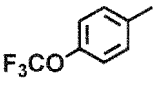
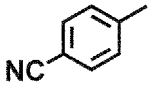
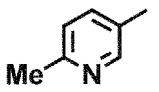
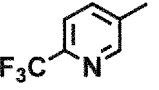
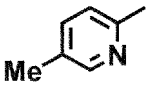
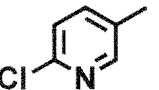
Los Ejemplos 14 a 27 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 13 usando cada material de partida apropiado.



[Tabla 2]

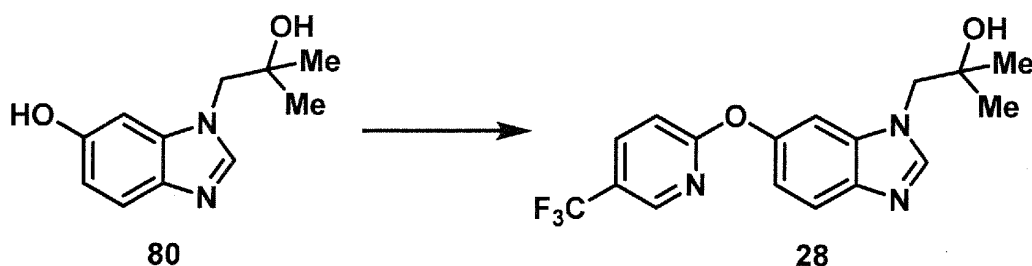
| Ejemplo | R <sup>a</sup> - | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14      |                  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,06 (6H, s), 2,25 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,84 (3H, m), 7,13 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,07 (1H, s).                                                                      |
| 15      |                  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,14 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,95-7,08 (3H, m), 7,53 (1H, m), 7,68 (3H, m), 8,13 (1H, s).                                                                                             |
| 16      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 4,12 (2H, s), 6,66 (1H, dt, J = 10,4, 2,4 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, s). |
| 17      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 4,16 (2H, s), 6,42-6,54 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,48 (1H, s).                                                     |

(continuación)

| Ejemplo | R <sup>a</sup> -                                                                    | Datos del espectro                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18      |    | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 4,13 (2H, s), 6,66-6,71 (1H, m), 6,77-6,82 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,06-7,13 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,39 (1H, s).        |
| 19      |    | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,27 (6H, s), 3,03 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,01-7,06 (3H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,28 (1H, s).                   |
| 20      |    | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,07 (6H, s), 4,09 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,89-6,96 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,11 (1H, s).                                              |
| 21      |    | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,20 (6H, s), 3,73 (3H, s), 3,96 (2H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 6,85-6,90 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H, s).                   |
| 22      |    | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (6H, s), 4,08 (2H, s), 6,93-7,00 (3H, m), 7,09-7,16 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, s).                                                           |
| 23      |   | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 4,13 (2H, s), 6,96-6,99 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55-7,59 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s). |
| 24      |  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,06 (6H, s), 2,42 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,90 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,20 (1H, m).                       |
| 25      |  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,07 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 7,04 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,52 (1H, m).                       |
| 26      |  | <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,07 (6H, s), 2,22 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,09 (1H, s).                           |
| 27      |  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,25 (6H, s), 1,74 (1H, s), 4,04 (2H, s), 6,96-6,97 (1H, m), 7,11-7,12 (1H, m), 7,22-7,22 (2H, m), 7,73-7,75 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,11-8,11 (1H, m).         |

Ejemplo 28: Preparación de 2-metil-1-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 28)

5



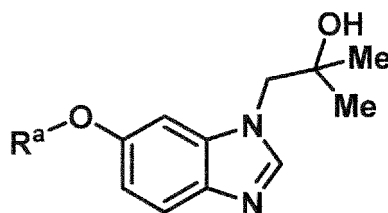
Una mezcla de reacción del Compuesto 80 (1,34 g), 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (1,40 g), carbonato de cesio (3,18 g), y acetonitrilo (22 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 28 (1,78 g).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07 (6H, s), 4,11 (2H, s), 4,73 (1H, s), 7,00 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,66 (1H, m), 8,13 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,54 (1H, m).

XRD; 2θ = 9,1, 12,9, 13,7, 17,5, 18,0, 18,1, 20,5, 20,8, 21,2, 21,8, 22,3, 23,2, 23,8, 24,6, 24,9, 26,9, 27,3, 28,2, 30,2, 32,5

#### Ejemplos 29 - 42:

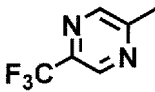
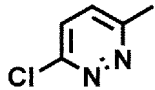
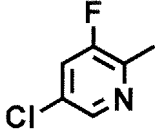
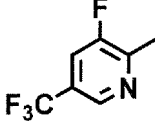
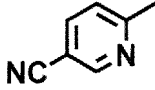
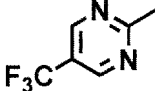
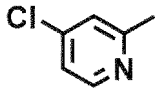
Los Ejemplos 29 a 42 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 28 usando cada material de partida apropiado.



[Tabla 3]

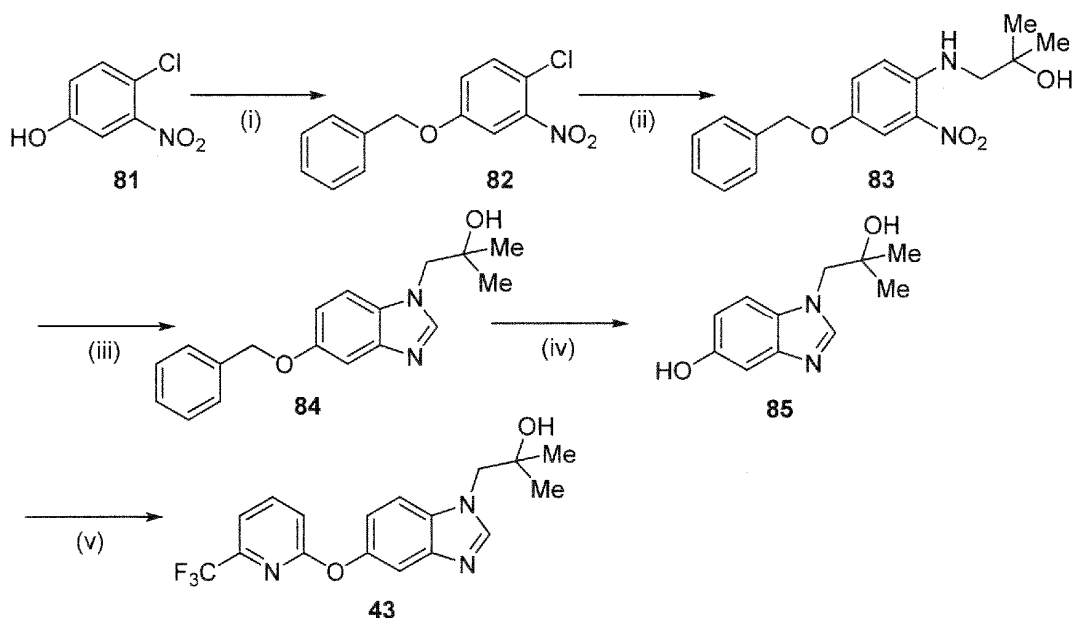
| Ejemplo | R <sup>a</sup> - | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,22 (6H, s), 4,00 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 3,1 Hz).         |
| 30      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,65 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97-7,99 (2H, m), 8,24 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz).                                                |
| 31      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,13 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,97 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,5 Hz).      |
| 32      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,69 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,03-7,05 (2H, m), 7,35-7,36 (2H, m), 7,75-7,82 (2H, m), 7,98 (1H, s).                                                                                                   |
| 33      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,95 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,63 (1H, t, J = 55,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,95 (1H, s), 8,24 (1H, s).                  |
| 34      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,06 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,60-7,63 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,95 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz). |
| 35      |                  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,28 (6H, s), 1,63 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, s).                    |

[Tabla 4]

| Ejemplo | Ra-                                                                                 | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 1,66 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 8,9$ , 2,1 Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,99 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,49 (1H, s).                                    |
| 37      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,26 (6H, s), 2,05 (1H, s), 4,03 (2H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 8,5$ , 2,4 Hz), 7,15 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,93 (1H, s).        |
| 38      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,03-7,06 (1H, m), 7,27-7,27 (1H, m), 7,49-7,51 (1H, m), 7,75-7,77 (1H, m), 7,83-7,83 (1H, m), 7,95 (1H, s).                                                            |
| 39      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 1,68 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 8,9$ , 2,1 Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 9,5$ , 2,1 Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). |
| 40      |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,07 (2H, s), 7,00-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,7$ , 2,3 Hz), 7,97 (1H, s), 8,42-8,43 (1H, m).                          |
| 41      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 1,71 (1H, s), 4,08 (2H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 8,5$ , 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,99 (1H, s), 8,77 (2H, s).                                                  |
| 42      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (6H, s), 1,70 (1H, s), 4,08 (2H, s), 6,77-6,78 (2H, m), 6,98-7,00 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J = 5,5$ Hz).                                 |

Ejemplo 43: Preparación de 2-metil-1-(5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 43)

5



Etapa (i): Preparación de 4-(benciloxi)-1-cloro-2-nitrobenz (Compuesto 82)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron carbonato potásico (5,97 g) y bromuro de bencilo (5,91 g) a una solución del Compuesto 81 (5 g) en DMF (56 ml) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de

5 concentrar la capa orgánica a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 90/10) para dar el Compuesto 82 (7,52 g).

Etapla (ii): Preparación de 1-[4-(benciloxi)-2-nitrofenil]amino}-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 83)

10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron diisopropiletilamina (5,53 g) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (3,05 g) a una solución del Compuesto 82 (7,52 g) en NMP (30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora, y a continuación a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron a la misma diisopropiletilamina (5,53 g) y fluoruro potásico (1,99 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora, y después a 200 °C durante 40 horas. A la mezcla de

15 reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar la capa orgánica a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 60/40) para dar el Compuesto 83 (5,3 g).

20 Etapla (iii): Preparación de 1-[5-(benciloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 84)

A una solución del Compuesto 83 (5,3 g) en metanol (85 ml) se le añadieron ortoformiato de trimetilo (44,4 g), ácido fórmico (7,71 g) y cinc (5,48 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

25 columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 84 (2,68 g).

Etapla (iv): Preparación de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzoimidazol-5-ol (Compuesto 85)

30 A una solución del Compuesto 84 (2,68 g) en metanol (45 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (contenido de agua al 50 %, 0,53 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó en suspensión a temperatura ambiente. El cristal obtenido se recogió en un filtro, y se secó para dar el Compuesto 85 (1,58 g).

35 Etapla (v): Preparación de 2-metil-1-(5-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 43)

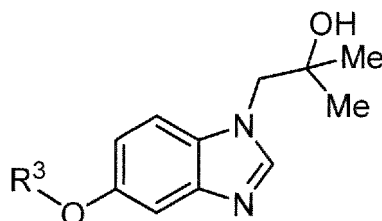
En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (0,048 g) y carbonato de cesio (0,118 g) a una solución del Compuesto 85 (0,05 g) en NMP (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a

40 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 43 (0,064 g).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, s), 1,83 (1H, s a), 4,14 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,78 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, s).

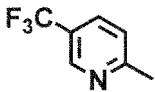
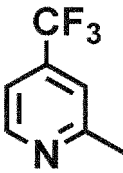
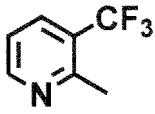
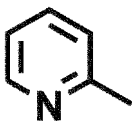
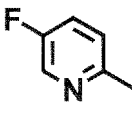
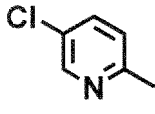
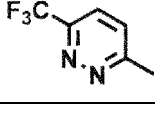
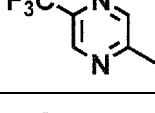
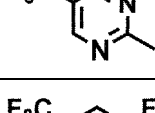
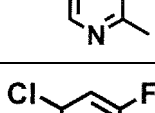
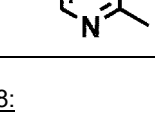
45 Ejemplos 44 - 54:

Los Ejemplos 44 a 54 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 43 usando cada material de partida apropiado.



50

[Tabla 5]

| Ejemplo | R3-                                                                                 | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,81 (1H, s a), 4,14 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,08 (1H, s), 8,40-8,42 (1H, m).                                                   |
| 45      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,86 (1H, s a), 4,13 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,14 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 5,0 Hz).                                                              |
| 46      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,81 (1H, s a), 4,12 (2H, s), 7,05 (1H, dd, J = 7,3, 5,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz).                                |
| 47      |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,86 (1H, s a), 4,11 (2H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, ddd, J = 7,3, 5,0, 0,9 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J = 8,8, 6,7, 1,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,16 (1H, dt, J = 5,0, 1,1 Hz). |
| 48      |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,80 (1H, s a), 1,80 (0H, s), 4,12 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 9,1, 3,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,03 (1H, s).                                                               |
| 49      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,72 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,08-8,09 (1H, m), 8,17 (1H, s a).                                                 |
| 50      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,27 (6H, s), 1,88 (1H, s a), 4,12 (2H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,96 (1H, s).                                                                            |
| 51      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,76 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 0,9 Hz).                                                                            |
| 52      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,77 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,77 (2H, d, J = 0,9 Hz).                                                                                                      |
| 53      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, s a), 4,16 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 9,5, 2,1 Hz), 8,14 (1H, s), 8,15 (1H, s).                                                                                  |
| 54      |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, s a), 4,15 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,46-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,16 (1H, s).                                                                                                             |

Ejemplos 55 - 58:

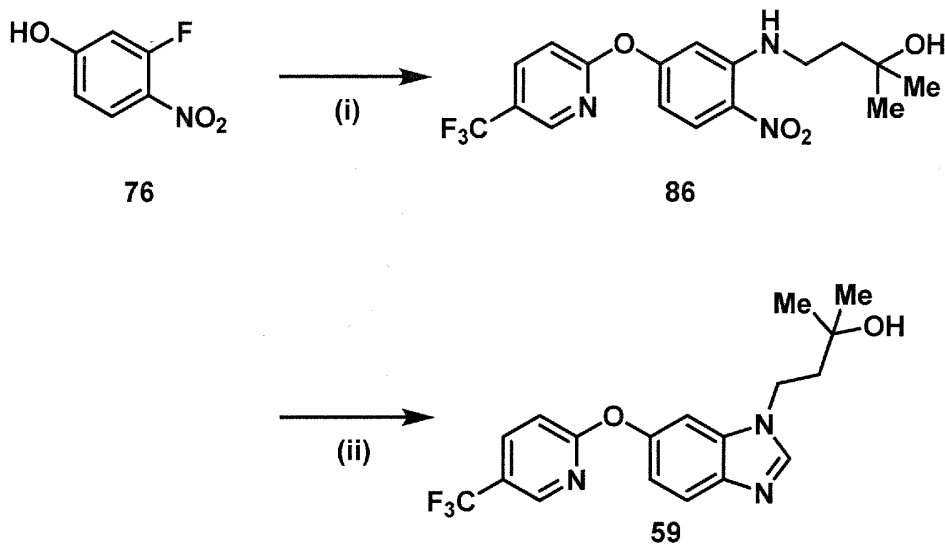
- 5 Los Ejemplos 55 a 58 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 59 usando cada material de partida apropiado.

[Tabla 6]

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,48 (2H, d, J = 11,6 Hz), 1,75-1,83 (2H, m), 2,69 (1H, s a), 3,72 (2H, td, J = 11,6, 1,8 Hz), 3,80 (2H, td, J = 5,8, 3,7 Hz), 4,09 (2H, s), 6,98-7,02 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, s). |
| 56      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,39 (1H, s a), 4,51 (2H, s), 4,56 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,63 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 (2H, td, J = 8,2, 5,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,94 (1H, s), 8,38 (1H, s).                                               |
| 57      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,83 (2H, dd, J = 6,6, 5,7 Hz), 1,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,59 (3H, s a), 4,20 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 8,39 (1H, t, J = 0,9 Hz).                              |
| 58      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ : 1,63-1,73 (1H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 2,06 (2H, c, J = 10,6 Hz), 2,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,22 (2H, s), 6,99-7,03 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 8,02 (1H, s), 8,40 (1H, s).                                               |

Ejemplo 59: Preparación de 2-metil-4-(6-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-1H-benzimidazol-1-il)butan-2-ol (Compuesto 59)

5



10 Etapa (i): Preparación de 2-metil-4-[(2-nitro-5-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)fenil)amino]butan-2-ol (Compuesto 86)

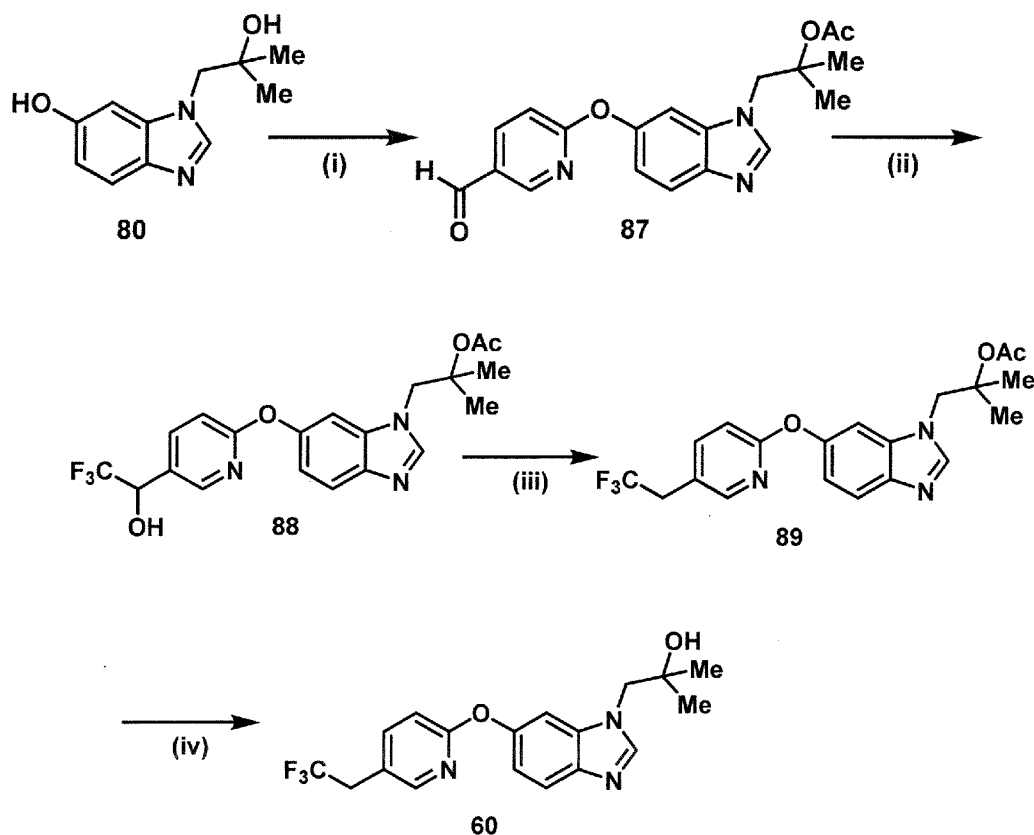
A una solución del Compuesto 76 (0,35 g) en NMP (7,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió diisopropiletilamina (1,01 g). A la mezcla se le añadió clorhidrato de 4-amino-2-metilbutan-2-ol (0,37 g), y la solución de reacción se calentó a 110 °C, y se agitó durante 3,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron carbonato de cesio (0,95 g) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (0,42 g), y la solución de reacción se calentó a 110 °C, y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 65/35) para dar el Compuesto 86 (0,6 g).

Etapla (ii): Preparación de 2-metil-4-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol (Compuesto 59)

A una solución del Compuesto 86 (0,6 g) en metanol (7,8 ml) se le añadieron ortoformiato de trimetilo (4,26 ml), ácido fórmico (0,6 ml) y cinc (0,51 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 93/7) para dar el Compuesto 59 (0,23 g).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (6H, s), 2,01-2,05 (2H, m), 4,30-4,34 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,04 (1H, s), 8,42-8,42 (1H, m).

Ejemplo 60: Preparación de 2-metil-1-(6-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 60)



Etapla (i): Preparación de acetato de 1-{6-[[5-formilpiridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-metilpropan-2-ilo (Compuesto 87)

A una solución del Compuesto 80 (0,103 g) en DMF (1 ml) se le añadieron 6-cloronicotinaldehído (85 mg) y carbonato de cesio (326 mg), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y se añadieron DMAP (92 mg) y anhídrido acético (0,142 ml) al filtrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo : hexano = 2 : 1 (v/v), y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica (el procedimiento de extracción anterior se repitió tres veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 87 (130 mg).

Etapla (ii): Preparación de acetato de 2-metil-1-(6-[[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ilo (Compuesto 88)

A una solución del Compuesto 87 (0,13 g) y trimetil (trifluorometil)silano (0,163 ml) en DMF (3,7 ml) se le añadieron carbonato potásico (0,025 g) y fluoruro de cesio (0,056 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió otro trimetil (trifluorometil)silano (0,075 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo : hexano = 2 : 1 (v/v), y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica (el procedimiento de extracción anterior se

repetió tres veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 88 (0,106 g).

5 Etapa (iii): Preparación de acetato de 2-metil-1-(6-{[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ilo (Compuesto 89)

Una solución del Compuesto 88 (0,1 g) y tiocarbonildiimidazol (0,051 g) en THF seco (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de dejar la mezcla de reacción enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua, y el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno seco (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se añadieron al mismo azobisisobutironitrilo (0,008 g) e hidruro de tri-n-butilestaño (0,137 g). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 89 (0,076 mg).

20 Etapa (iv): Preparación de 2-metil-1-(6-{[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi}-H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 60)

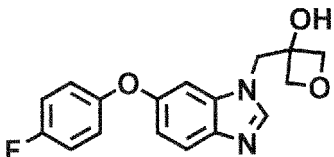
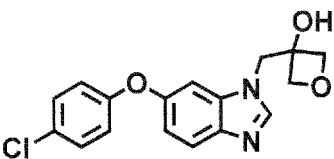
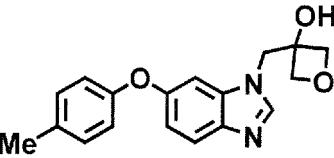
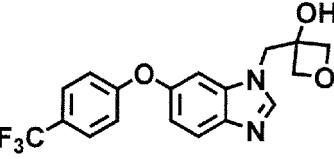
A una solución del Compuesto 89 (0,076 mg) en metanol (2 ml) se le añadió carbonato potásico (100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 60 (0,055 g).

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1,22 (6H, s), 3,21-3,29 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,84 (6H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,21 (2H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, s).

Ejemplos 90 - 115:

30 Los Ejemplos 90 a 115 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1 usando cada material de partida apropiado.

[Tabla 7]

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 90      |  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,54 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J = 55,5, 7,9 Hz), 6,93-7,05 (5H, m), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,27 (1H, d, J = 4,3 Hz).                                        |
| 91      |  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,55 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J = 53,1, 7,9 Hz), 6,89-6,91 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, s). |
| 92      |  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,32 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,58 (4H, dd, J = 55,5, 7,9 Hz), 6,87-6,89 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,12-7,13 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, s).             |
| 93      |  | <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,50 (2H, s), 4,59 (4H, dd, J = 27,4, 8,2 Hz), 6,95-7,00 (3H, m), 7,24-7,25 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, s).                                 |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 94      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,57 (2H, s), 4,59 (4H, dd, $J = 52,5$ , 7,9 Hz), 6,94-7,02 (3H, m), 7,16 (2H, m), 7,23 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,31 (1H, s).<br>XRD; $2\theta = 7,7$ , 11,5, 15,4, 17,4, 17,8, 19,3, 21,2, 21,9, 22,5, 23,1, 23,5, 25,6, 26,1, 27,0, 31,0, 32,3, 33,2, 35,0, 36,0, 39,0                                             |
| 95      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,58 (2H, s), 4,59 (4H, dd, $J = 54,3$ , 7,3 Hz), 6,66 (1H, dd, $J = 10,4$ , 2,4 Hz), 6,75-6,79 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,32 (1H, s).                                                                                                                                               |
| 96      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,58 (4H, dd, $J = 58,0$ , 7,9 Hz), 4,65 (2H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 8,5$ , 2,4 Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,9$ , 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,60 (1H, s).                                                                                           |
| 97      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 1,99-2,01 (2H, m), 4,28 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,94-6,96 (3H, m), 7,08 (1H, s), 7,15 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (1H, s).                                                                                                                                                                                           |
| 98      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 2,02 (2H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,27-4,30 (2H, m a), 6,66-6,72 (3H, m), 6,99 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,10 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,95 (1H, s).                                                                                                                                                            |
| 99      |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 2,00 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,31 (3H, s), 4,28 (2H, dd, $J = 8,9$ , 7,0 Hz), 6,89 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,11 (2H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,12 (1H, s).                                                                                                                        |
| 100     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,29 (6H, s), 2,00 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,28 (2H, m), 6,93-7,03 (6H, m), 7,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,07 (1H, s).                                                                                                                                                                                                                            |
| 101     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,99-2,03 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 6,90-6,91 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,5$ , 2,4 Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,26-7,27 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,12 (1H, s a).<br>XRD; $2\theta = 7,7$ , 15,3, 16,2, 16,4, 17,0, 18,9, 20,2, 20,3, 20,9, 21,2, 23,7, 24,4, 25,4, 27,5, 28,3, 28,6, 29,0, 31,0, 32,0, 34,5 |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 102     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,26 (6H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 4,28-4,32 (2H, m), 6,96-7,01 (3H, m), 7,10 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 7,51 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J$ = 9,2 Hz), 8,27-8,28 (1H, m a).                                                                                              |
| 103     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 4,37 (2H, t, $J$ = 7,9 Hz), 7,07 (1H, dd, $J$ = 8,9, 2,1 Hz), 7,19 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,30 (1H, dd, $J$ = 8,9, 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,86 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,40 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz). |
| 104     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,27 (6H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,90-6,97 (3H, m), 7,09 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 7,20 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,92 (1H, s).                                                                                                          |
| 105     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,31 (2H, c, $J$ = 10,8 Hz), 4,48 (2H, s), 4,59 (4H, dd, $J$ = 27,2, 7,6 Hz), 6,91-6,97 (3H, m), 7,19-7,22 (3H, m), 7,60 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s).                                                                                                  |
| 106     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 4,43 (4H, dd, $J$ = 37,5, 7,0 Hz), 4,51 (2H, s), 6,17 (1H, s), 6,91-6,94 (2H, m), 7,36 (1H, dd, $J$ = 8,5, 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,64 (1H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,75 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s).                                        |
| 107     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,08 (1H, s), 4,50 (2H, s), 4,60 (4H, dd, $J$ = 31,0, 7,8 Hz), 6,82 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,02 (1H, dd, 2,4, 2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, $J$ = 2,1, 2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, $J$ = 8,9, 2,1 Hz), 7,61 (1H, dd, $J$ = 8,9, 2,1 Hz), 7,94 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz).       |
| 108     |                    | LCMS: T = 0,782, m/z = 399, 401                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 109     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,48 (2H, s), 4,58 (4H, dd, $J$ = 23,5, 7,6 Hz), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,12 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 7,20 (1H, dd, $J$ = 10,4, 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,91 (1H, s).                                                                |
| 110     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,48 (2H, s), 4,57 (4H, dd, $J$ = 11,3, 7,6 Hz), 6,91 (3H, m), 7,07 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,95 (1H, s).                                                                                                        |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,19 (1H, s a), 4,51 (2H, s), 4,61 (4H, dd, $J = 33,0, 7,9$ Hz), 6,81 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,95 (1H, s).                                                                                          |
| 112     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,51 (2H, s), 4,57-4,59 (4H, m), 6,81 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,00 (1H, s).                                                                                                                                 |
| 113     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1,33 (3H, s), 2,63-2,59 (2H, m), 2,54-2,50 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,00 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,08 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,69 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,39 (1H, s).                                                                                                           |
| 114     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 4,38 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,48 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,51 (2H, s), 6,17 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 9,39 (1H, s).                             |
| 115     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 4,38 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,48 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,52 (2H, s), 6,18 (1H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz), 7,53-7,57 (2H, m), 7,68-7,70 (1H, m), 8,01-8,04 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,78 (1H, dd, $J = 2,0, 4,4$ Hz). |

Ejemplos 116 - 121:

Los Ejemplos 116 a 121 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 59 usando cada material de partida apropiado.

[Tabla 8]

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,73 (6H, s), 3,94 (2H, s), 7,00 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz), 7,97 (1H, s), 8,40 (1H, s).                                                                                                                                                                  |
| 117     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,43-1,54 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,11-2,22 (4H, m), 3,75 (1H, tt, $J = 10,7, 4,4$ Hz), 4,11 (1H, tt, $J = 12,2, 3,8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz), 7,99 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 1,8$ Hz). |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 118     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 1,95-2,03 (4H, m), 2,27-2,36 (2H, m), 4,12-4,19 (2H, m), 7,02 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,82 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,42 (1H, s).   |
| 119     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,60-1,87 (8H, m), 4,21 (2H, s), 7,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,40 (1H, s).                 |
| 120     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,28 (6H, s), 1,61 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,53-7,57 (1H, m), 7,79 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,07 (1H, d, $J = 3,1$ Hz).         |
| 121     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1,33 (3H, s), 2,59-2,64 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 5,28 (1H, s), 7,02-7,04 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56-7,57 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,54-8,55 (1H, m). |

Ejemplos 122 - 174:

- 5 Los Ejemplos 122 a 174 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 5 usando cada material de partida apropiado.

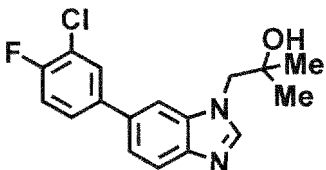
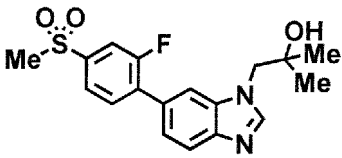
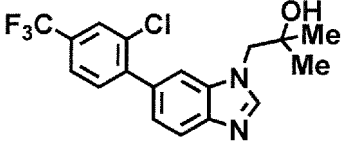
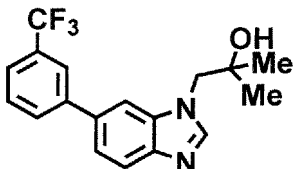
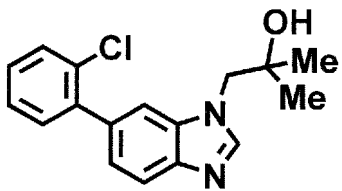
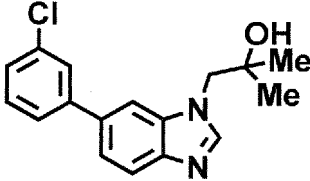
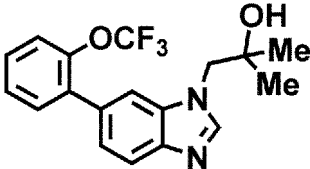
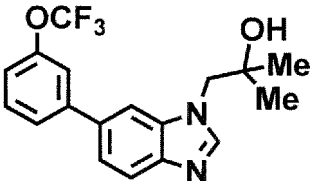
[Tabla 9]

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 4,27 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,96 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). |
| 123     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 4,23 (2H, s), 7,45-7,47 (3H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,36 (1H, s).                                                                                              |
| 124     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 3,84 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,30 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,38 (1H, s).                                                                             |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 3,97 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,81 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,38-8,41 (2H, m a).                                                                |
| 126     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 2,62 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,84-7,86 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,74 (1H, s).                                                                                                          |
| 127     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 3,57 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,84 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,24 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,79 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). |
| 128     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,73 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,69-6,76 (2H, m), 7,28 (1H, dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,96 (1H, s).                                                                |
| 129     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,75 (1H, s), 2,22 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,14-7,20 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,99 (1H, s).                                                                                                          |
| 130     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,86 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,17-7,23 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,59-7,59 (1H, m a), 7,81 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,99 (1H, s).                                                                                                                          |
| 131     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,27 (6H, s), 1,70 (1H, s), 4,10 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,01 (1H, s).                                                                     |
| 133     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,72 (1H, s), 4,13 (2H, s), 7,23-7,33 (3H, m), 7,49 (2H, m), 7,81 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                                                                                    |
| 133     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,14 (1H, m), 7,34-7,40 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                                                                      |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,82 (1H, s), 4,16 (2H, s), 7,19 (1H, dd, $J$ = 8,9, 8,9 Hz), 7,39 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,42-7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,62 (1H, dd, $J$ = 6,7, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,99 (1H, s). |
| 135     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,79 (1H, s), 3,10 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,42 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,77 (2H, m), 7,85 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s).                                                                                         |
| 136     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,80 (1H, s), 4,12 (2H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,47-7,58 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 8,00-8,02 (1H, m).                                                                                                      |
| 137     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,18 (2H, s), 7,46-7,63 (4H, m), 7,78 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 7,83-7,85 (2H, m), 8,02 (1H, s).                                                                                                                |
| 138     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,58 (1H, s), 4,13 (2H, s), 7,26-7,32 (3H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s).                                                                               |
| 139     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,87 (1H, s), 4,16 (2H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,59 (2H, s), 7,80 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,99 (1H, s).                                                                                    |
| 140     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,30 (6H, s), 1,69 (1H, s), 4,13 (2H, s), 7,31-7,37 (4H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J$ = 0,9 Hz), 7,81 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                    |
| 141     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,84 (1H, s), 4,17 (2H, s), 7,17-7,20 (1H, m), 7,42-7,47 (3H, m), 7,53 (1H, dd, $J$ = 7,9, 1,2 Hz), 7,59 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,82 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s).                                                  |

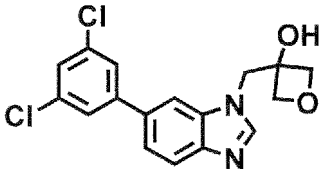
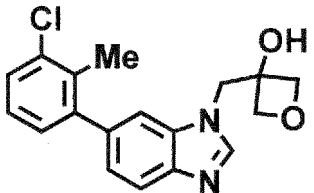
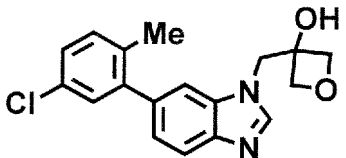
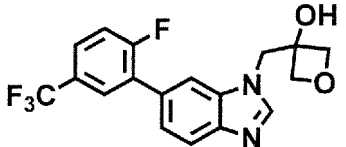
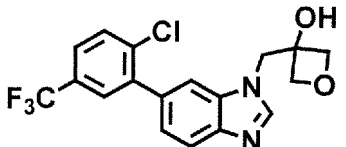
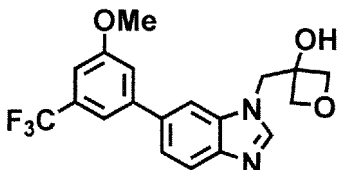
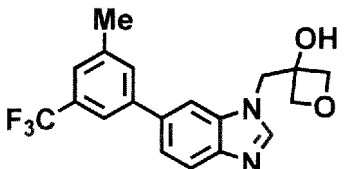
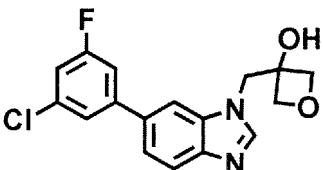
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,76 (1H, s), 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,46 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,59 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                                                                                                                            |
| 143     |                    | $^1\text{H}$ RMN, ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,74 (1H, s), 4,17 (2H, s), 7,05 (1H, ddd, $J$ = 8,2, 2,1, 2,1 Hz), 7,21 (1H, ddd, $J$ = 9,8, 1,8, 1,8 Hz), 7,39 (1H, dd, $J$ = 1,5, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,82 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                                                   |
| 144     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,12 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,99-8,00 (1H, m), 8,13 (1H, s), 9,16 (1H, s), 9,40 (1H, s).                                                                                                                                                                                                                 |
| 145     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,14 (6H, s), 4,25 (2H, s), 4,82 (1H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J$ = 8,0 Hz), 8,10 (1H, d, $J$ = 9,2 Hz), 8,15-8,19 (3H, m), 8,29-8,30 (1H, m), 8,43 (1H, dd, $J$ = 8,8, 1,2 Hz), 8,88-8,89 (1H, m).                                                                                                                                                   |
| 146     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,11 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,99-7,00 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,58-7,61 (1H, m), 7,73-7,74 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,14-8,15 (1H, m).                                                                                                                                                                                                                 |
| 147     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,13 (6H, s), 4,23 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,77-7,80 (1H, m), 7,85 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,05 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,12 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,14 (1H, s), 8,78 (1H, s).                                                                                                                                           |
| 148     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 3,84 (3H, s), 4,42 (2H, d, $J$ = 6,7 Hz), 4,54 (2H, d, $J$ = 6,7 Hz), 4,59 (2H, s), 6,22 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,66 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 8,28 (1H, s).<br>XRD: $2\theta$ = 6,6, 13,0, 13,2, 13,6, 15,4, 18,0, 18,6, 19,6, 20,0, 21,0, 21,5, 21,8, 23,4, 24,0, 24,9, 25,7, 26,5, 27,5, 27,9, 29,3 |
| 149     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,61 (2H, s), 4,65 (4H, dd, $J$ = 20,1, 7,9 Hz), 7,33 (1H, m), 7,46 (2H, m), 7,57 (1H, dd, $J$ = 7,9, 7,9 Hz), 7,65 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s).                                                                                                                                                                                                                 |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,59 (2H, s), 4,65 (4H, dd, $J = 20,8$ , 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 7,9$ , 1,2 Hz), 7,62 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,00 (1H, s). |
| 151     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,56-4,63 (6H, m), 7,14 (1H, dd, $J = 8,5$ , 1,2 Hz), 7,30 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,52 (1H, dd, $J = 8,2$ , 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,01 (1H, s).                                       |
| 152     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,57-4,68 (6H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (1H, s).                                                                                                                               |
| 153     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,57-4,68 (6H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,45-7,46 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (1H, s).                                                                                                                               |
| 154     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,49-4,58 (6H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 8,9$ , 8,9 Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,3$ , 1,5 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,48-7,55 (3H, m), 7,87 (1H, s).                                                                                                   |
| 155     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,60-4,67 (6H, m), 7,36 (1H, dd, $J = 7,9$ , 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8,6$ , 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,65-7,68 (3H, m), 7,99 (1H, s).                                                                                          |
| 156     |                    | $^1\text{H}$ RMN, ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,58 (2H, s), 4,62-4,67 (4H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 8,3$ , 1,5 Hz), 7,28-7,29 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,97 (1H, s).                                                      |
| 157     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,59 (2H, s), 4,62-4,66 (4H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,99 (1H, s).                                                              |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 158     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,56-4,63 (6H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,93 (1H, s).                                                                                      |
| 159     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,25 (3H, s), 4,01 (1H, s), 4,57-4,67 (6H, m), 7,11-7,18 (3H, m), 7,36 (1H, dd, $J = 7,0, 2,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,99 (1H, s). |
| 160     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,19 (3H, s), 4,23 (1H, s), 4,58-4,67 (6H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,17-7,24 (3H, m), 7,44 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,99 (1H, s). |
| 161     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,80 (1H, s), 4,62-4,67 (6H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,67-7,74 (3H, m), 8,01 (1H, s).                                                     |
| 162     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,30 (1H, s), 4,60-4,69 (6H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,52-7,66 (5H, m), 8,00 (1H, s).                                                                                      |
| 163     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,90-3,91 (4H, m), 4,61-4,68 (6H, m), 7,10 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,39-7,43 (2H, m), 7,67-7,69 (2H, m), 8,00 (1H, s).                                                     |
| 164     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,19 (1H, s), 4,62-4,69 (6H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,56-7,68 (4H, m), 7,98 (1H, s).                                                                                      |
| 165     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,79 (1H, s), 4,60-4,66 (6H, m), 7,06 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 8,01 (1H, s).                                                          |

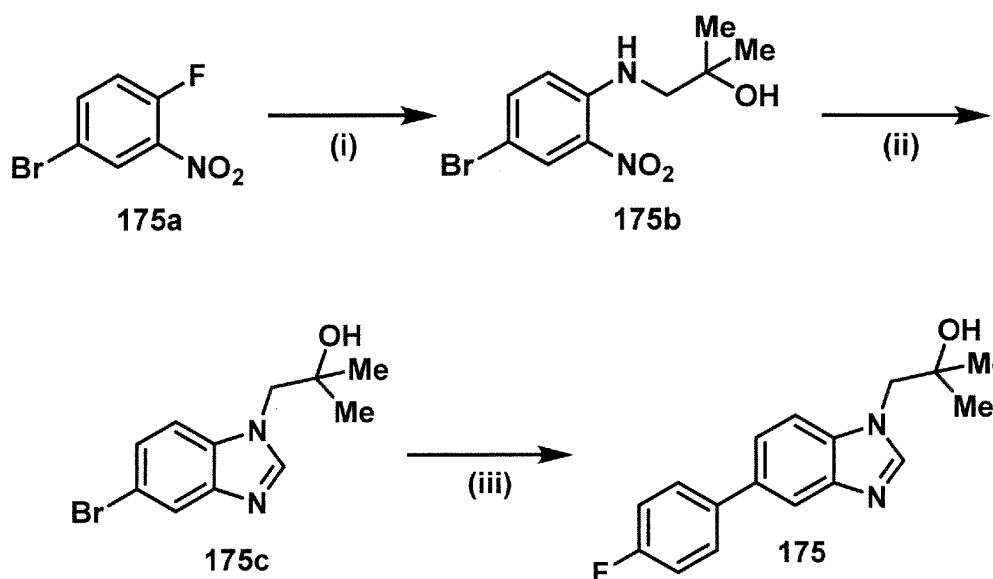
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 166     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,30 (3H, d, $J$ = 1,8 Hz), 4,24 (1H, s), 4,57-4,68 (6H, m), 7,11 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,2 Hz), 7,30 (1H, dd, $J$ = 7,9, 7,9 Hz), 7,40 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 7,43 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,63-7,67 (2H, m), 8,00 (1H, s).                                                         |
| 167     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,94 (3H, s), 4,51 (1H, s), 4,57 (2H, s), 4,65 (4H, dd, $J$ = 21,7, 7,6 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,95 (1H, s).                                                                                                                               |
| 168     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,91 (1H, s), 4,59-4,66 (6H, m), 7,21 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,41 (1H, dd, $J$ = 7,9, 7,9 Hz), 7,53 (1H, dd, $J$ = 7,6, 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,68-7,73 (2H, m), 8,01 (1H, s).                                                                               |
| 169     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,40 (3H, s), 4,60-4,72 (6H, m), 4,78 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,64 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,92 (1H, s).                                                                                  |
| 170     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 1,41 (1H, s), 2,04-2,06 (2H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 7,12-7,14 (2H, m), 7,44 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,82 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s).                                                                   |
| 171     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 1,41 (1H, s), 2,04-2,06 (2H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 7,40-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,52 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s).                                                                   |
| 172     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 1,36 (1H, s), 2,04-2,06 (2H, m), 4,37-4,41 (2H, m), 7,50 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,71 (4H, m), 7,86 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,96 (1H, s).                                                                                                         |
| 173     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,33 (1H, s), 2,02-2,07 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,33-4,37 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,30 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,40 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,46 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,53 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,82 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,94 (1H, s). |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                  |
|---------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 174     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 2,03-2,07 (2H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 7,87 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (1H, s). |

Ejemplo 175: Preparación de 1-[5-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 175)



Etapas (i): Preparación de 1-[4-bromo-2-nitrofenil]amino]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 175b)

- 10 El Compuesto 175b (4,81 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 1 usando el Compuesto 175a (5,0 g) en lugar del Compuesto 61.

Etapas (ii): Preparación de 1-[5-bromo-1H-benzimidazol-1-yl]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 175c)

- 15 El Compuesto 175c (3,52 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (ii) en el Ejemplo 59 usando el Compuesto 175b (4,80 g) en lugar del Compuesto 86.

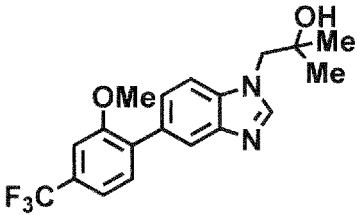
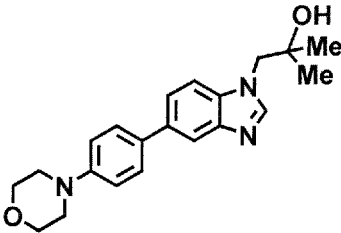
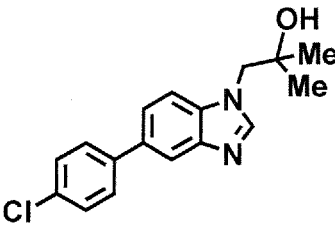
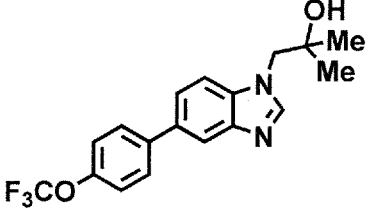
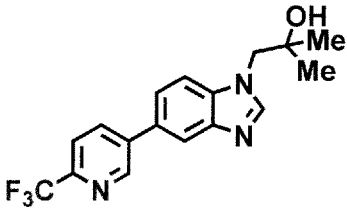
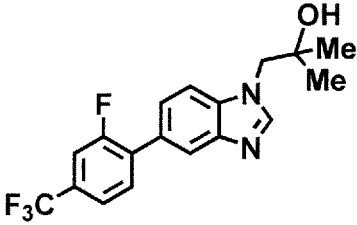
Etapas (iii): Preparación de 1-[5-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-1-yl]-2-metilpropan-2-ol (Compuesto 175)

- 20 El Compuesto 175 (29 mg) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (iv) en el Ejemplo 5 usando el Compuesto 175c (50 mg) en lugar del Compuesto 69.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, s), 4,19 (2H, s), 7,10-7,13 (2H, m), 7,49 (2H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,23 (1H, s).

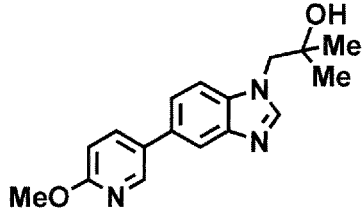
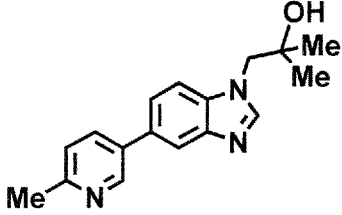
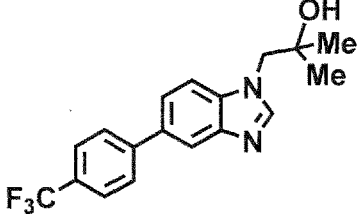
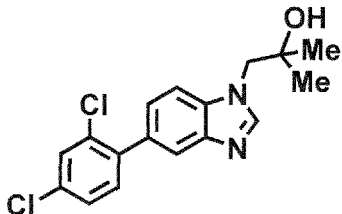
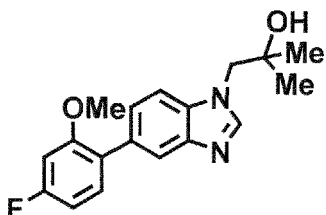
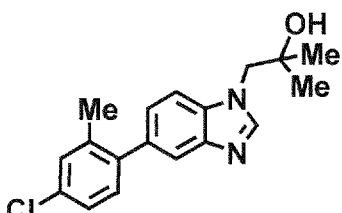
25 Ejemplos 176 - 223:

Los Ejemplos 176 a 223 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 175 usando cada material de partida apropiado.

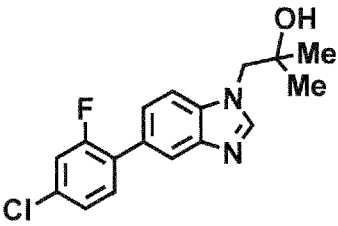
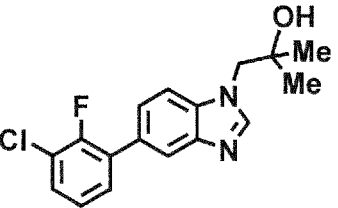
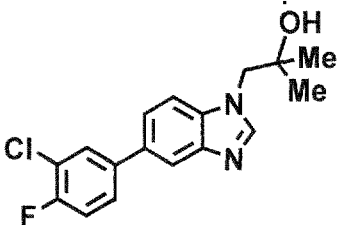
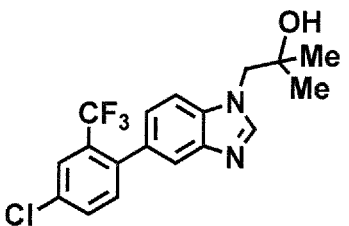
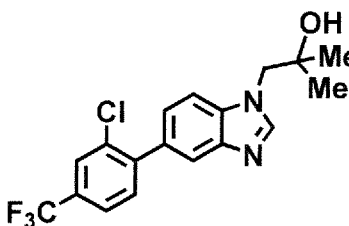
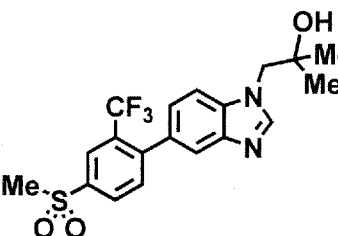
[Tabla 10]

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 3,85 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,18 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,28 (1H, s).                     |
| 177     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 3,55-3,57 (4H, m), 3,83-3,85 (4H, m), 4,20 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,48-7,51 (2H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).      |
| 178     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 4,20 (2H, s), 7,38-7,41 (2H, m), 7,51-7,55 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,28 (1H, s).                                                                                      |
| 179     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 4,22 (2H, s), 7,28 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,36 (1H, s).                                                                    |
| 180     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,55-7,59 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,06 (1H, dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,96 (1H, d, $J = 1,8$ Hz). |
| 181     |  | $^1\text{H}$ RMN, ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,41-7,61 (5H, m), 7,97 (1H, s), 8,31 (1H, s).                                                                                                        |

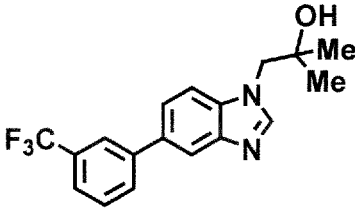
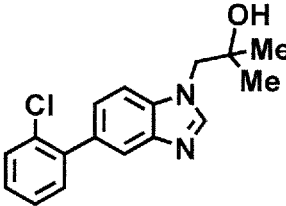
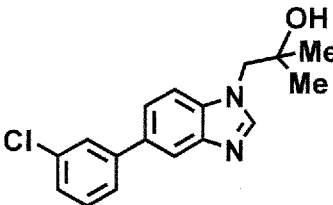
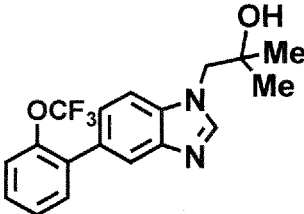
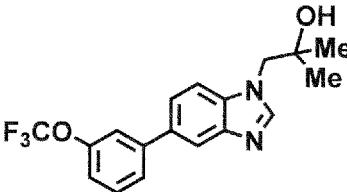
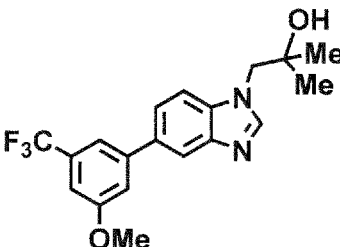
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 182     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 3,97 (3H, s), 4,20 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,47-7,52 (2H, m), 7,81 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,91 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J$ = 2,4 Hz). |
| 183     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,27 (6H, s), 2,56 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,76 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,85 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,64 (1H, s).                        |
| 184     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 4,21 (2H, s), 7,55 (2H, m), 7,68-7,71 (4H, m), 8,00 (1H, s), 8,29 (1H, s).                                                                                           |
| 185     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,77 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,29-7,34 (3H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,01 (1H, s).                                                          |
| 186     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,70 (1H, s a), 3,79 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,69-6,75 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,39-7,46 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,97 (1H, s).                       |
| 187     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,73 (1H, s), 2,24 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,16-7,21 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,67 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,00 (1H, s).                     |

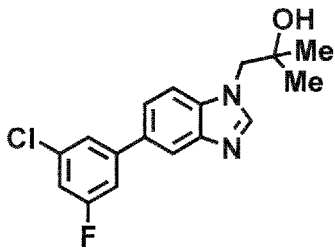
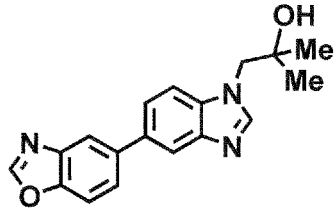
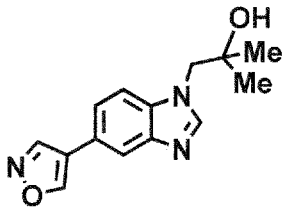
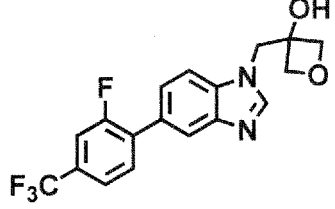
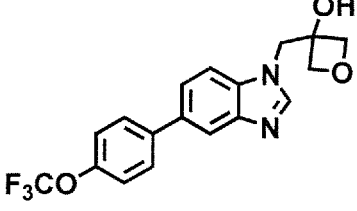
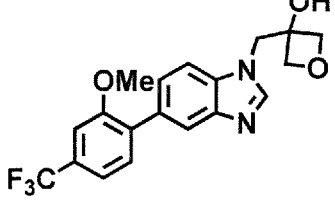
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 188     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,81 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,38-7,50 (3H, m), 7,89 (1H, s), 8,00 (1H, s).                                                                             |
| 189     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,77 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,11-7,15 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,44-7,52 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, s).                                                          |
| 190     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,31 (6H, s), 1,78 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,19 (1H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 6,7, 2,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,00 (1H, s).                                  |
| 191     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,64 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,21 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,71 (2H, m), 8,02 (1H, s a). |
| 192     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,75 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,49-7,58 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,03 (1H, s).                                                               |
| 193     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 1,69 (1H, s), 3,14 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,73-7,76 (1H, m), 8,04-8,15 (2H, m), 8,33 (1H, s a).                  |

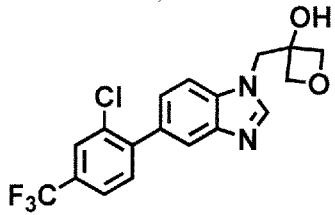
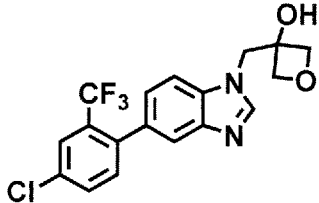
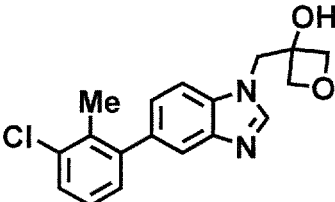
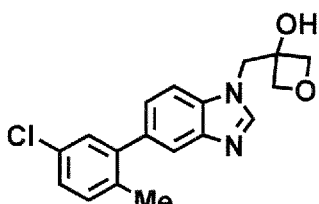
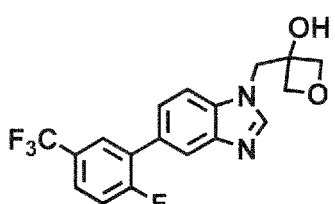
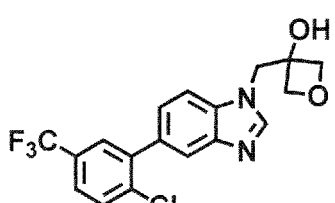
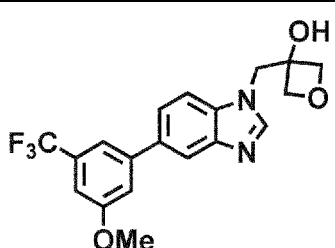
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 194     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,86 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,51-7,58 (4H, m), 7,78 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,00 (1H, s).                                         |
| 195     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 1,70 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,46-7,49 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,00 (1H, s).        |
| 196     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,78 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,28 (1H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,99 (1H, s). |
| 197     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,73 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,34-7,41 (4H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 7,86 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,00 (1H, s).                                                  |
| 198     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,80 (1H, s), 4,15 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,42-7,55 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s).                                                       |
| 199     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,95 (1H, s), 3,89 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,07 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,00 (1H, s).                                |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,32 (6H, s), 1,88 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,03 (1H, m), 7,17-7,21 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 7,44-7,52 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,00 (1H, s).                                                   |
| 201     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1,12 (6H, s), 4,17 (2H, s), 4,80 (1H, s), 7,59 (1H, dd, $J$ = 8,4, 1,6 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J$ = 8,8 Hz), 7,93 (1H, d, $J$ = 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, $J$ = 1,6 Hz), 8,15 (1H, s), 8,77 (1H, s).      |
| 202     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1,10 (6H, s), 4,15 (2H, s), 4,78 (1H, s), 7,56 (1H, dd, $J$ = 8,4, 1,2 Hz), 7,71 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 8,01 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,13 (1H, s), 9,20 (1H, s), 9,41 (1H, s).                                       |
| 203     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 4,43 (2H, d, $J$ = 6,8 Hz), 4,55 (2H, d, $J$ = 6,8 Hz), 4,61 (2H, s), 6,26 (1H, s), 7,46-7,49 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,77-7,86 (4H, m), 8,35 (1H, s).                                                          |
| 204     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 4,43 (2H, d, $J$ = 7,2 Hz), 4,54 (2H, d, $J$ = 7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,43 (2H, m), 7,57 (1H, dd, $J$ = 8,4, 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, $J$ = 8,4 Hz), 7,81-7,84 (2H, m), 7,92-7,91 (1H, m), 8,30 (1H, s). |
| 205     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,84 (3H, s), 4,58-4,65 (6H, m), 7,17 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,39 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 7,45 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,2 Hz), 7,57 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,85 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 8,00 (1H, s).        |

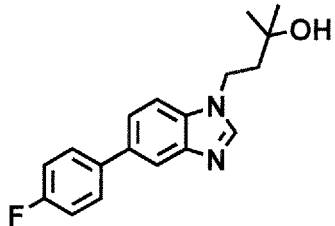
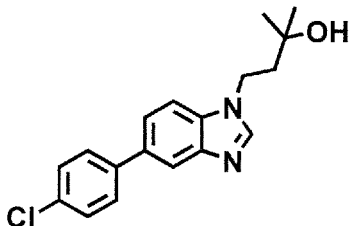
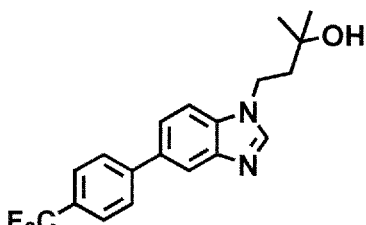
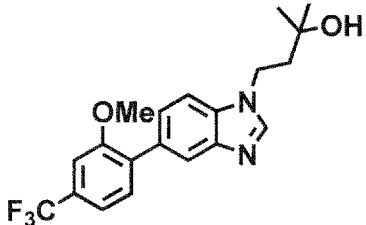
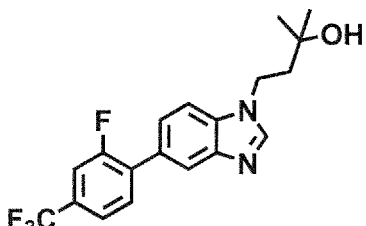
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,60-4,66 (6H, m), 7,38 (1H, dd, $J$ = 8,2, 1,5 Hz), 7,46 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,56 (1H, dd, $J$ = 7,9, 1,2 Hz), 7,61 (1H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,74 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,78 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 8,05 (1H, s).           |
| 207     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,59-4,65 (6H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J$ = 8,2, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 8,02 (1H, s).                                                                    |
| 208     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,25 (3H, s), 3,65 (1H, s a), 4,60-4,66 (6H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 7,21 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,6 Hz), 7,35 (1H, dd, $J$ = 7,8, 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,61 (1H, d, $J$ = 0,9 Hz), 8,03 (1H, s).                  |
| 209     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,19 (3H, s), 3,59 (1H, s), 4,59-4,67 (6H, m), 7,16-7,24 (4H, m), 7,56 (1H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, $J$ = 0,9 Hz), 8,01 (1H, s).                                                                                        |
| 210     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,37 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 4,61-4,66 (6H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,68 (1H, dd, $J$ = 7,3, 1,8 Hz), 7,84 (1H, s), 8,02 (1H, s).                                   |
| 211     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,83 (1H, s), 4,61-4,68 (6H, m), 7,37 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,2 Hz), 7,50-7,62 (4H, m), 7,71 (1H, d, $J$ = 1,8 Hz), 8,02 (1H, s).                                                                                                |
| 212     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,87 (3H, s), 4,27 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,68 (4H, dd, $J$ = 21,1, 7,6 Hz), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,46 (1H, dd, $J$ = 8,5, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, $J$ = 8,5 Hz), 7,68 (1H, d, $J$ = 1,2 Hz), 7,94 (1H, s). |

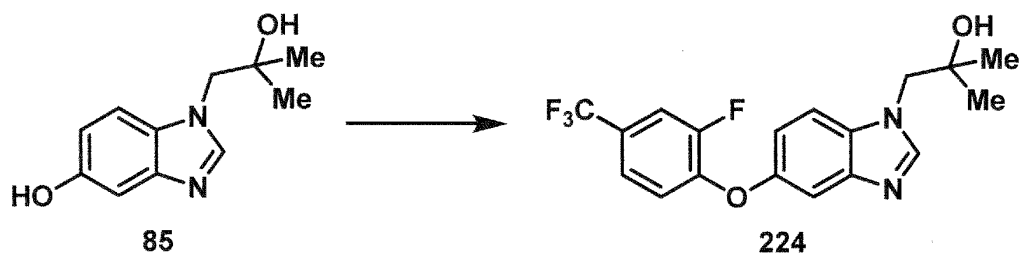
(continuación)

| Ejemplo | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 213     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,46 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,69 (4H, dd, $J = 23,5, 7,5$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,43-7,49 (3H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,92 (1H, s).                                                                      |
| 214     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,45 (1H, s), 4,59-4,67 (6H, m), 7,03 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (1H, s).                                                         |
| 215     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,30 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 3,80 (1H, s), 4,61-4,67 (6H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,56-7,64 (3H, m), 8,03 (1H, s).                                |
| 216     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,27 (1H, s), 3,94 (3H, s), 4,60-4,65 (6H, m), 6,95 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,39 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,01 (1H, s).                                      |
| 217     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,23 (1H, s a), 4,61-4,64 (7H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,40 (1H, m), 7,52 (1H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,05 (1H, s). |
| 218     |                    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2,36 (3H, s), 4,56-4,73 (6H, m), 7,13 (2H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,89 (1H, s).                                                    |

(continuación)

| Ejemplo | Estructura química                                                                  | Datos del espectro                                                                                                                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 219     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 1,37 (1H, s), 2,03-2,08 (2H, m), 4,34-4,38 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,93 (2H, s).               |
| 220     |    | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,33 (6H, s), 1,35 (1H, s), 2,04-2,06 (2H, m), 4,34-4,38 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,53-7,57 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,95 (1H, s). |
| 221     |   | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 1,38 (1H, s), 2,04-2,08 (2H, m), 4,35-4,39 (2H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 7,67-7,74 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).      |
| 222     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 2,04-2,08 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,34-4,38 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,45-7,46 (3H, m), 7,94 (2H, s).           |
| 223     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 2,04-2,08 (2H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 7,42-7,48 (4H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 7,96-7,97 (2H, m).                                           |

Ejemplo 224: Preparación de 1-[5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol



5

El Compuesto 224 (13 mg) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (v) en el Ejemplo 13 usando el Compuesto 85 (50 mg).

LCMS: T = 0,743, m/z = 369

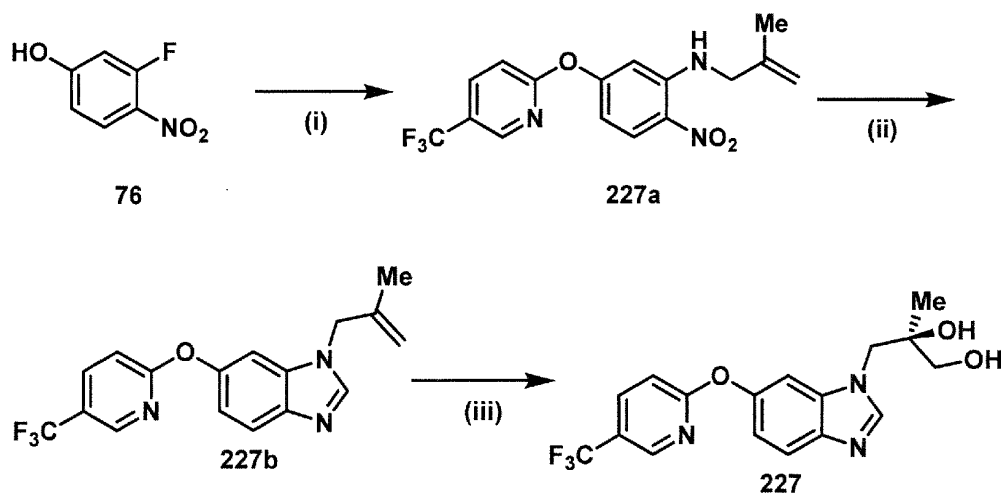
Ejemplos 225 y 226:

- 5 Los Ejemplos 225 y 226 mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el proceso del Ejemplo 224 usando cada material de partida apropiado.

[Tabla 11]

| t   | Estructura química | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 |                    | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,11 (6H, s), 4,16 (2H, s), 4,79 (1H, s), 7,03-7,07 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, s).                                                   |
| 226 |                    | $^1\text{H}$ RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,43 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,54 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,58 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,05-7,07 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,32 (1H, s). |

- 10 Ejemplo 227: Preparación de (2R)-2-metil-3-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propano-1,2-diol



- 15 Etapla (i): Preparación de N-(2-metilprop-2-en-1-il)-2-nitro-5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]anilina (Compuesto 227a)

El Compuesto 227a (1,64 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 59 usando el material de partida apropiado.

- 20 Etapla (ii): Preparación de 1-(2-metilprop-2-en-1-il)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol (Compuesto 227b)

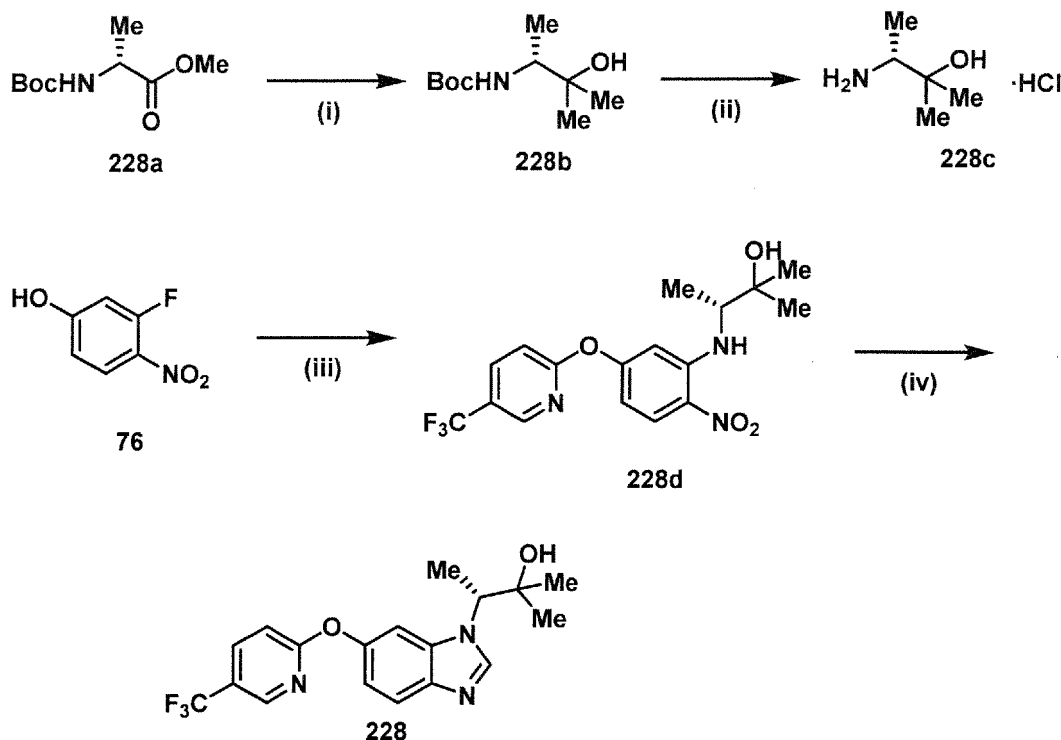
- 25 El Compuesto 227b (1,25 g) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (ii) en el Ejemplo 59 usando el Compuesto 227a.

Etapla (iii): Preparación de (2R)-2-metil-3-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propano-1,2-diol (Compuesto 198)

- 30 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron agua (1 ml), AD-mix- $\beta$  (200 mg) y metanosulfonamida (14 mg) a una solución del Compuesto 227b (50 mg) en *tert*-butanol (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice amino (eluato: cloroformo/metanol = 95/5) para dar el Compuesto 227 (26 mg).

LCMS: T = 0,537, m/z = 368

Ejemplo 228: Preparación de (3R)-2-metil-3-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol



Etapla (i): Preparación de [(2R)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 228b)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 3 mol/l de bromuro de metilmagnesio/éter dietílico (5,90 ml) a una solución de Boc-D-alanina metil éster (1,0 g) en éter dietílico (25 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y después se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluato: hexano/acetato de etilo = 70/30) para dar el Compuesto 228b (0,86 g).

Etapla (ii): Preparación de monoclóhidrato de (3R)-3-amino-2-metilbutan-2-ol (Compuesto 228c)

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 4 mol/l de ácido hidrocólico/acetato de etilo a una solución del Compuesto 228b (0,86 g) en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en mezcla de reacción se retiró por destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo obtenido se lavó en suspensión con acetato de etilo para dar el Compuesto 228c (0,54 g).

Etapla (iii): Preparación de (3R)-2-metil-3-[(2-nitro-5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)amino]butan-2-ol (Compuesto 228d)

El Compuesto 228d (490 mg) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (i) en el Ejemplo 59 usando el Compuesto 76 (200 mg) y el Compuesto 228c (213 mg).

Etapla (iv): Preparación de (3R)-2-metil-3-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)butan-2-ol (Compuesto 228)

El Compuesto 228 (102 mg) se preparó de acuerdo con el proceso de la Etapa (ii) en el Ejemplo 59 usando el Compuesto 228d (490 mg).

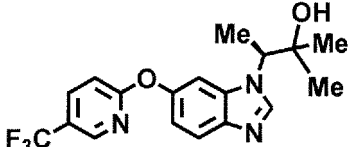
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,73 (1H, s), 4,27 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,11 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 229:

El Ejemplo 229 mostrado en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con el proceso del Ejemplo 228 usando el

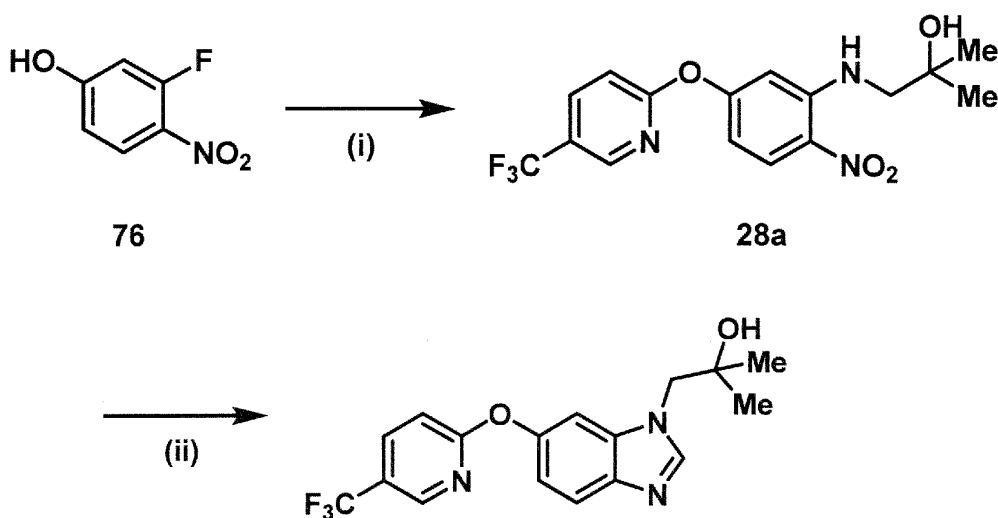
material de partida apropiado.

[Tabla 12]

| Ejemplo | Estructura química                                                                | Datos del espectro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 229     |  | $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,14 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64 (3H, d, $J$ = 7,3 Hz), 1,82 (1H, s), 4,27 (1H, c, $J$ = 7,2 Hz), 6,99 (1H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,02 (1H, dd, $J$ = 8,7, 2,3 Hz), 7,25 (1H, d, $J$ = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,88 (1H, dd, $J$ = 8,7, 2,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,41 (1H, s). |

#### 5 Ejemplo 28:

Puede prepararse 2-metil-1-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 28) de la siguiente manera.



#### Etapla (i): Preparación de 2-metil-1-[(2-nitro-5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)amino]propan-2-ol (Compuesto 28a)

A una solución del Compuesto 76 (1,00 g) en NMP (16 ml) a temperatura ambiente se le añadió diisopropiletilamina (2,06 g). A la mezcla se le añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (0,74 g), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron carbonato de cesio (3,11 g) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (1,37 g) a la misma. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo, se añadieron hexano y agua a la misma. Y, el producto objetivo se extrajo en la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó en suspensión (eluato: hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el Compuesto 28a (1,53 g).

#### Etapla (ii): Preparación de 2-metil-1-(6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzoimidazol-1-il)propan-2-ol (Compuesto 28)

A una solución del Compuesto 28a (0,50 g) en metanol (6,7 ml) se le añadieron ortoformiato de trimetil (3,7 ml), ácido fórmico (0,52 ml) y cinc (0,44 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de sal de Rochelle y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cristal en bruto concentrado se purificó por recristalización en hexano/acetato de etilo (= 1:5) para dar el Compuesto 28 (0,33 g).

#### Prueba farmacológica

Medición de la corriente de iones de Na en una célula expresada por el gen del canal de Na dependiente del voltaje

La corriente de  $I_{Na1.7}$  se midió mediante un ensayo de fijación de membranas automatizado utilizando células que expresaban de forma estable SCN9A humana.

Células que expresan de forma estable SCN9A humana

Las células inducidas por tetraciclina que expresan establemente SCN9A se obtuvieron en ChanTest Corporation. Las células se pasaron en medio F-12 de Ham que contenía suero fetal bovino al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina, 0,01 mg/ml de blastidina, y 0,4 mg/ml de zeocina. El día antes de la medición, el medio se reemplazó con medio F-12 de Ham que contenía 1 µg/ml de tetraciclina, 100 µmol/l de butirato de sodio, suero fetal bovino al 10 %, y 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina. Al día siguiente, se midió la corriente de iones Na mediante un ensayo de fijación de membranas automatizado.

Medición electrofisiológica de la corriente de iones de Na

La corriente de iones de Na se midió mediante un ensayo de fijación de membranas automatizado utilizando la siguiente solución extracelular y solución intracelular.

Solución extracelular (mmol/l): NaCl 130, MgCl<sub>2</sub> 2, CaCl<sub>2</sub> 2, CdCl<sub>2</sub> 0,1, NiCl<sub>2</sub> 0,1, Tetraetilamonio-Cl 18, 4-aminopiridina 1, HEPES 10, (pH 7,4 de ajuste con NaOH)

Solución intracelular (mmol/l): CsF 120, EGTA 10, NaCl 15, HEPES 10, (pH 7,2 de ajuste con CsOH)

El control del pulso estimulante y la adquisición de datos se realizaron utilizando el amplificador EPC10 y el software Patch Master (HEKA). Los datos se muestrearon a 10 kHz y se filtraron en paso bajo a 3 kHz. Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente. El potencial de retención se fijó en un potencial de inactivación del 50 % del canal Nav 1.7 (aproximadamente de -60 mV), y se dio una vez un pulso de despolarización de 20 milisegundos (+10 mV). La tasa de inhibición de los compuestos de prueba se calculó basándose en los resultados de las células cuya corriente máxima era de 500 pA o más cuando se administró el pulso de despolarización, y cuyo parámetro de célula completa no varió en gran medida hasta el final de la adquisición de datos. La tasa de inhibición de la corriente de iones de Na por los compuestos de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula de cálculo con el valor de corriente máxima generado por el pulso de despolarización.

Tasa de inhibición de la corriente de iones de Na (%) = 100 x [(valor de corriente máxima en ausencia del Compuesto de prueba) - (valor de corriente máxima en presencia del Compuesto de prueba)]/(valor de corriente máxima en ausencia del Compuesto de prueba)

Resultado:

Se evaluó la tasa de inhibición de la corriente de iones de Na por cada Compuesto de ejemplo. Los resultados mostraron que los compuestos de la presente invención exhiben el efecto inhibidor de Nav 1.7. La tasa de inhibición (%), donde la concentración de cada compuesto es de 10 µmol/l se muestra en la siguiente tabla.

[Tabla 13]

| Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) |
|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
|         | 83                     |         | 85                     | 3       | 65                     | 4       | 52                     |
| 5       | 39                     | 6       | 41                     | 7       | 67                     | 8       | 32                     |
| 9       | 77                     | 10      | 52                     | 11      | 75                     | 12      | 58                     |
| 13      | 25                     | 14      | 68                     | 15      | 57                     | 16      | 67                     |
| 17      | 31                     | 18      | 41                     | 19      | 39                     | 20      | 91                     |
| 21      | 12                     | 22      | 73                     | 23      | 47                     | 24      | 56                     |
| 25      | 72                     | 26      | 39                     | 27      | 31                     | 28      | 82                     |
| 29*     | 16                     | 30      | 42                     | 31      | 21                     | 32      | 35                     |
| 33      | 41                     | 34      | 20                     | 35      | 39                     | 36      | 42                     |
| 37      | 44                     | 38      | 43                     | 39      | 46                     | 40      | 42                     |
| 41      | 29                     | 42      | 31                     | 43      | 20                     | 44      | 26                     |
| 45      | 42                     | 46      | 33                     | 47      | 38                     | 48      | 17                     |
| 49*     | 23                     | 50      | 25                     | 51      | 44                     | 52      | 46                     |

(continuación)

| Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) |
|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 53      | 69                     | 54      | 62                     | 55      | 37                     | 56      | 45                     |
| 57      | 47                     | 58      | 48                     | 59      | 49                     | 60      | 52                     |
| 90      | 15                     | 91      | 24                     | 92      | 16                     | 93      | 42                     |
| 94      | 73                     | 95*     | 66                     | 96*     | 32                     | 97      | 83                     |
| 98      | 25                     | 99      | 12                     | 100     | 10                     | 101     | 43                     |
| 102     | 59                     | 103     | 10                     | 104     | 57                     | 105     | 38                     |
| 106     | 50                     | 107     | 51                     | 108     | 57                     | 109     | 30                     |
| 110     | 58                     | 111     | 52                     | 112     | 39                     | 113     | 68                     |
| 114     | 26                     | 115     | 31                     | 116     | 33                     | 117*    | 44                     |
| 118     | 33                     | 119     | 36                     | 120     | 13                     | 121     | 21                     |
| 122     | 14                     | 123     | 64                     | 124     | 61                     | 125     | 13                     |
| 126*    | 7                      | 127*    | 16                     | 128     | 24                     | 129     | 51                     |
| 130     | 48                     | 131     | 62                     | 132     | 65                     | 133     | 60                     |
| 134     | 50                     | 135     | 29                     | 136     | 70                     | 137     | 38                     |
| 133     | 34                     | 139     | 35                     | 140     | 24                     | 141     | 53                     |
| 142     | 55                     | 143     | 35                     | 144     | 19                     | 145     | 15                     |
| 146     | 17                     | 147     | 15                     | 148     | 59                     | 149     | 34                     |
| 150     | 47                     | 151     | 44                     | 152     | 38                     | 153     | 25                     |
| 154     | 52                     | 155     | 55                     | 156     | 54                     | 157     | 51                     |
| 158     | 53                     | 159     | 45                     | 160     | 25                     | 161     | 49                     |
| 162     | 63                     | 163     | 47                     | 164     | 63                     | 165     | 35                     |
| 166     | 54                     | 167     | 71                     | 168     | 77                     | 169     | 46                     |
| 170     | 32                     | 171     | 60                     | 172     | 64                     | 173     | 80                     |
| 174     | 66                     | 175     | 16                     | 176     | 73                     | 177     | 54                     |
| 178     | 34                     | 179     | 61                     | 180     | 33                     | 181     | 45                     |
| 182*    | 11                     | 183*    | 30                     | 184     | 67                     | 185     | 45                     |
| 186     | 22                     | 187     | 4-5                    | 188     | 51                     | 189     | 42                     |
| 190     | 42                     | 191     | 52                     | 192     | 78                     | 193     | 23                     |
| 194     | 43                     | 195     | 31                     | 196     | 49                     | 197     | 33                     |
| 198     | 58                     | 199     | 84                     | 200     | 52                     | 201     | 32                     |
| 202     | 21                     | 203     | 26                     | 204     | 28                     | 205     | 46                     |
| 206     | 69                     | 207     | 65                     | 208     | 43                     | 209     | 48                     |
| 210     | 48                     | 211     | 44                     | 212     | 55                     | 213     | 41                     |
| 214     | 42                     | 215     | 84                     | 216     | 53                     | 217     | 60                     |
| 218     | 53                     | 219     | 40                     | 220     | 52                     | 221     | 45                     |
| 222     | 45                     | 223     | 47                     | 224     | 53                     | 225     | 64                     |

(continuación)

| Ejemplo                                                                                                                                                                                              | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) | Ejemplo | Tasa de inhibición (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 226                                                                                                                                                                                                  | 45                     | 227     | 11                     | 228*    | 66                     | 229     | 32                     |
| * Los resultados de la tasa de inhibición en los Ejemplos 29, 49, 95, 96, 117, 126, 127, 182, 183, y 228 muestran la tasa de inhibición (%), donde la concentración de cada compuesto es 100 µmol/l. |                        |         |                        |         |                        |         |                        |

Prueba (2)

Evaluación del efecto analgésico en modelos de neuropatía periférica diabética inducida por estreptozotocina

Utilizando algunos compuestos típicos entre los compuestos de la presente invención, se determinó el efecto inhibidor del dolor neuropático mediante la evaluación del efecto analgésico en el modelo de neuropatía periférica diabética inducida por estreptozotocina (STZ) de rata.

El modelo animal de enfermedad se preparó mediante un método parcialmente modificado de Fox *et al.* (Pain 81,307-316, 1999). Se administró STZ por vía intraperitoneal a ratas Wistar macho de 9 semanas de edad en 45 mg/kg de peso corporal para preparar un modelo animal que padecía neuropatía periférica diabética. El efecto analgésico se evaluó mediante la prueba de von Frey. Específicamente, la sensibilidad mecánica se midió aplicando pelos (pelo de von Frey) a la superficie plantar de la pata trasera del animal, y a continuación los umbrales de reacción (umbrales de retirada de la pata del 50 %) para la estimulación mecánica se determinaron utilizando una fórmula basada en Chaplan *et al.* (Journal of Neuroscience Methods 53, 55-63, 1994).

Ya se confirmó en un estudio preliminar que los umbrales de reacción de la pata trasera del animal disminuyeron notablemente el día 21 o más tarde después de la administración de STZ, por lo que la evaluación del efecto analgésico usando los compuestos de prueba se realizó en cualquier día entre el día 21 y el día 30 después de administrar STZ. Uno y dos días antes de evaluar los compuestos de prueba, se midieron los umbrales de reacción para obtener un promedio de los mismos, y el valor promedio se usó como valor de referencia obtenido antes de que se administraran los compuestos de prueba.

Con el fin de reducir las variaciones de los valores promediados entre los grupos de prueba y los valores medidos en cada grupo, los animales se dividieron en 4 a 5 grupos.

En la prueba de evaluación de los compuestos de prueba, se midieron los umbrales de reacción después de administrar cada compuesto de prueba. Una hora antes de medir los umbrales de reacción, se administró cada compuesto de prueba en 3 mg/kg de peso corporal. La fuerza del efecto analgésico de cada compuesto de prueba se expresa como el ancho de extensión (g) de los umbrales de reacción que se obtiene mediante la fórmula de cálculo de (umbral de reacción obtenido después de administrar el compuesto de prueba) - (umbral de reacción obtenido antes de administrar el compuesto de prueba).

Resultado:

Como se muestra en la siguiente tabla, las anchuras de extensión de los umbrales de reacción en cada compuesto de la presente invención fueron de 1,3 a 6,5 g. Cada número en [ ] muestra las anchuras de extensión en los grupos de administración de disolvente para cada prueba.

[Tabla 14]

| Ejemplo | ancho de extensión (g) | Ejemplo | ancho de extensión (g) |
|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 1       | 2,8 [1,8]              | 123     | 1,3 [0]                |
| 20      | 2,9 [0,9]              | 148     | 3,7 [0,4]              |
| 28      | 6 [1,9]                | 179     | 6,5 [1,4]              |
| 59      | 5,1 [0,9]              | 181     | 2,5 [1,4]              |
| 94      | 4,9 [0,7]              | 205     | 1,6 [0,6]              |
| 101     | 1,4 [0]                | 229     | 3,9 [0,6]              |
| 118     | 3,4 [0,4]              |         |                        |

El resultado anterior indicó que los compuestos de la presente invención exhiben buenos efectos analgésicos

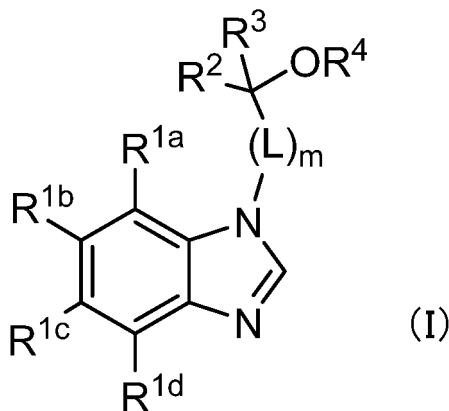
cuando los compuestos se administran por vía oral a modelos de rata de neuropatía periférica diabética.

**Aplicabilidad industrial**

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar como un medicamento útil para tratar una enfermedad que implica Nav 1.7, por ejemplo, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria y esclerosis múltiple. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser productos farmacéuticos muy útiles.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



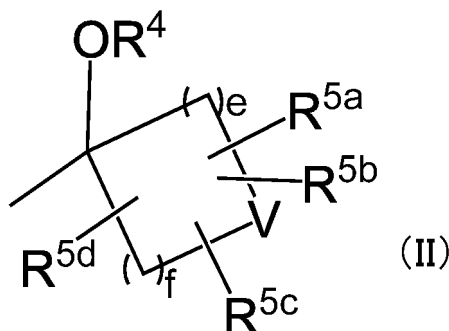
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilamino  $C_{1-4}$ , (donde cada resto alquilo del alquilo, el alcoxi y el alquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , cicloalquilamino  $C_{3-7}$ , (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo, el cicloalcoxi y el cicloalquilamino puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, alquiltio  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A), con la condición de que al menos uno de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  y  $R^{1d}$  sea el arilo  $C_{6-10}$  anterior, ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros o heteroariloxi de 5 a 12 miembros,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B,

m es 1, 2 o 3,

L es  $CR^7R^8$  con la condición de que cuando m sea 2 o 3, cada  $CR^7R^8$  sea independientemente igual o diferente,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , (donde cada resto cicloalquilo del cicloalquilo y el cicloalcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B), o en  $R^2$ ,  $R^3$  y  $-OR^4$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (II) con  $-OR^4$



en la fórmula (II),

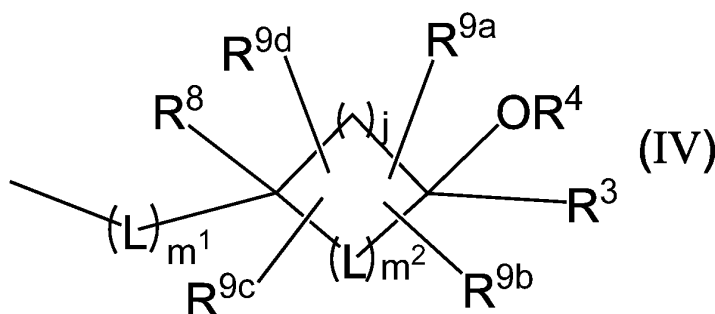
e y f son independientemente 1, 2 o 3,

$R^4$  es como se ha definido anteriormente,

V es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno,

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,

$R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IV) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IV),

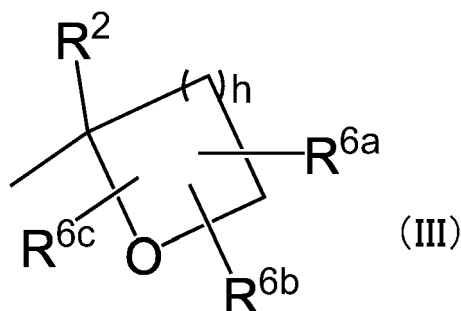
$m^1$  es 0 o 1,

$m^2$  es 0 o 1 y  $j$  es 1, 2, 3 o 4 cuando  $m^1$  es 1, o

$m^2$  es 0, 1 o 2 y  $j$  es 1, 2, 3 o 4 cuando  $m^1$  es 0,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$  y  $L$  son como se han definido anteriormente,

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, o

$R^3$  y  $-OR^4$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (III) con  $R^2$



en la fórmula (III),

$h$  es 1, 2, 3 o 4,

$R^2$  es como se ha definido anteriormente,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y  $R^{6c}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , o alcoxi  $C_{1-4}$ , donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, con la condición de que cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$  y  $-OR^4$  no se combinen entre sí para formar un anillo, el grupo de sustituyentes A es independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , y el grupo de sustituyentes B es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalcoxi  $C_{3-7}$ ,

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:

6-[6-cloro-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-1-(2-metoxietil)-1-benzoimidazol,

2-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,

2-[5-[5-(tetrahydrofurano-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,

2-[5-[3-(2-metoxietil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,

2-[5-[3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol,

2-butil-6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,

6-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2-(3-metilbutil)-3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona,

2-[5-[1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-5-il]-1H-1,2,4-triazol-1-il]etanol,

6-(2-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-7-carbonitrilo,

2-cloro-6-{7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclohexil]-1H-benzoimidazol-5-il}-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina,

y

2-[5-[2-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-imidazol-1-il]-1H-benzoimidazol-1-il]etanol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

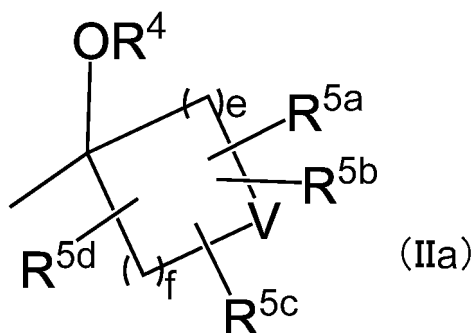
$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ , y  $R^{1d}$  son independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  (donde cada resto alquilo del alquilo y el alcoxi puede estar sustituido independientemente con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos), arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros (donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de

sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, y R<sup>1d</sup> son independientemente, hidrógeno, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

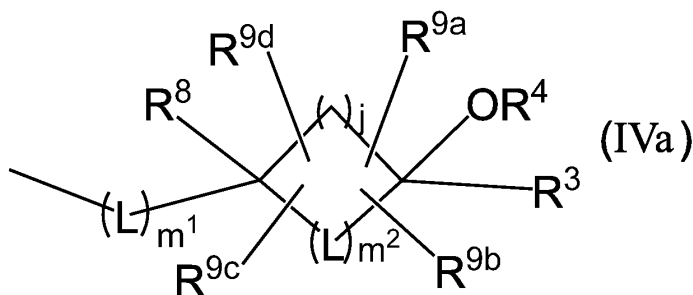
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido independientemente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halógeno, hidroxilo, y alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, con la condición de que ninguno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea hidrógeno, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIa) con -OR<sup>4</sup>



en la fórmula (IIa),

- e y f son independientemente 1 o 2,  
 R<sup>4</sup> y V son como se han definido en la reivindicación 1, y  
 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, y R<sup>5d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno, o  
 en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> y CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en L,  
 R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> y R<sup>8</sup>



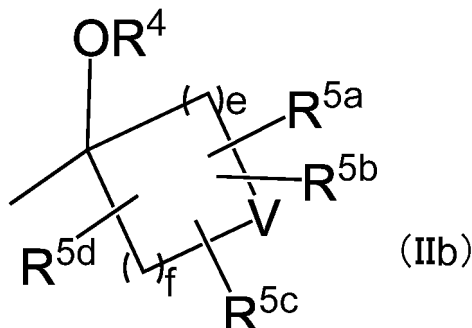
en la fórmula (IVa),

- m<sup>1</sup> es 0,  
 m<sup>2</sup> es 1 o 2,  
 j es 1, 2 o 3,  
 R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente,  
 R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup> y L son como se han definido en la reivindicación 1, y  
 R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>9c</sup>, y R<sup>9d</sup> son independientemente hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

donde

$R^2$  y  $R^3$  son independientemente alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIb) con  $-OR^4$



en la fórmula (IIb),

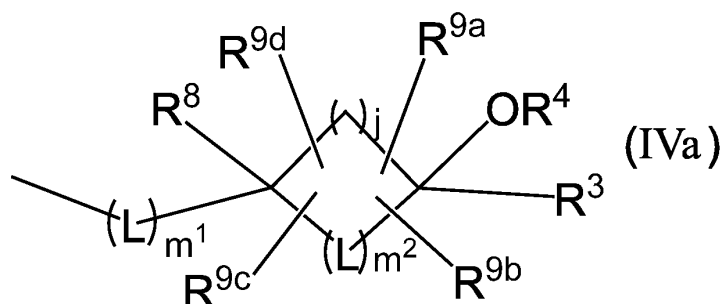
e y f son independientemente 1 o 2,

$R^4$  y V son como se han definido en la reivindicación 1, y

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ , y  $R^{5d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno, o

en  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $CR^7R^8$  en L,

$R^2$  y  $R^7$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVa) con  $R^3$ ,  $-OR^4$  y  $R^8$



en la fórmula (IVa),

$m^1$  es 0,

$m^2$  es 1 o 2,

j es 1, 2 o 3,

$R^4$  es hidrógeno,

$R^8$  y L son como se han definido en la reivindicación 1, y

$R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ , y  $R^{9d}$  son independientemente hidrógeno o halógeno.

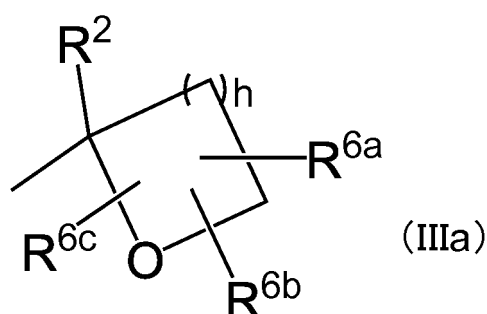
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 5 halógenos, y  $R^2$  y  $R^3$  no se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

$R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, o

$R^3$  y  $-OR^4$  pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIa) con  $R^2$



en la fórmula (IIIa),

- 5        h es 1, 2, o 3,  
            $R^2$  es como se ha definido en la reivindicación 1,  
            $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ , y  $R^{6c}$  son independientemente, hidrógeno, halógeno, o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos.
- 10       9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
- 15        (A)  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con el mismo o diferente y 1 a 3 halógenos, o cicloalquilo  $C_{3-7}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, y alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y  $R^3$  y  $-OR^4$  no se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo; o  
           (B)  $R^4$  es hidrógeno.
- 20       10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
- 25        (A)  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$  que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, cicloalcoxi  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y heterociclilo no aromático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes B, y m es 1 o 2;  
           o  
           (B)  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno, y m es 1.
- 35       11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  
            $R^{1b}$  o  $R^{1c}$  es arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.
- 40       12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  
            $R^{1b}$  es arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.
- 50       13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  
            $R^{1c}$  es arilo  $C_{6-10}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, o heteroariloxi de 5 a 12 miembros, donde cada resto arilo del arilo y el ariloxi, y cada resto heteroarilo del heteroarilo y el heteroariloxi pueden estar sustituidos

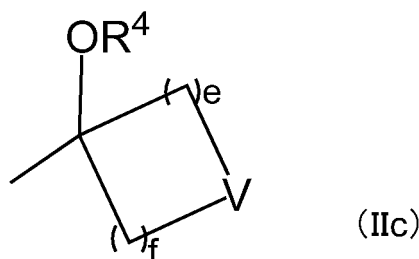
independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, alcoxi C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A, y alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes A.

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1a</sup> y R<sup>1d</sup> son hidrógeno,

uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>1c</sup> es, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, fenoxi, 3-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 4-(trifluorometoxi)fenoxi, 4-cianofenoxi, 4-(metilsulfonil)fenoxi, (5-metilpiridin-2-il)oxi, (5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi, (5-fluoropiridin-2-il)oxi, 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, (5-cloropiridin-2-il)oxi, 2,4-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenoxi, 4-cloro-2-fluorofenoxi, o 2,4-diclorofenoxi, y el otro es hidrógeno,

ambos de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo, o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIc) con -OR<sup>4</sup>



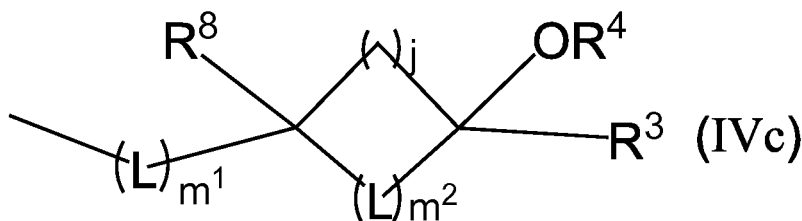
en la fórmula (IIc),

e y f son independientemente 1 o 2,

R<sup>4</sup> es hidrógeno,

V es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno, o

R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IVc) con R<sup>3</sup>, -OR<sup>4</sup> y R<sup>8</sup>



en la fórmula (IVc),

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>8</sup> son hidrógeno,

m<sup>1</sup> es 0,

m<sup>2</sup> es 1 o 2,

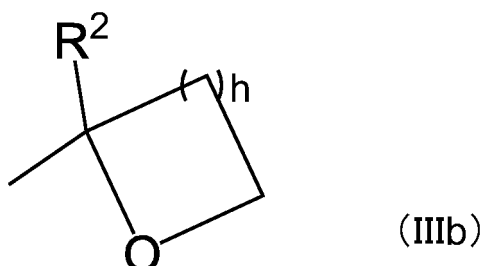
j es 1 o 2,

L es CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, y

ambos de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, isopropilo o ciclopentilo, o

R<sup>3</sup> y -OR<sup>4</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar el siguiente grupo de fórmula (IIIb) con R<sup>2</sup>



en la fórmula (IIIa),

- 5       $R^2$  es hidrógeno, y  
       h es 2,  
       m es 1,  
       L es  $CR^7R^8$ , y  
       ambos de  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o metilo.

10      15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de los siguientes compuestos:

15      1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       6-(4-fluorofenoxi)-1-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-1H-benzimidazol,  
       1-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol,  
       2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol,  
       2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       1-[2-(ciclopentiloxi)etil]-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzimidazol,  
       2-metil-1-[6-(4-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[(6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[5-[(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[5-[(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       1-[5-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       1-[5-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       3-[(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol,  
       1-[(6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il)metil]ciclobutanol,  
       2-metil-4-[6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]butan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[(5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       3-[(6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol,  
       3-[(6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol,  
       4-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
       3-[(6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol,  
       cis-4-[6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]ciclohexanol,  
       1-[6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       1-[6-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       3-[(6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol,  
       4-[6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
       1-[5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       2-metil-1-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       1-[5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       3-[(5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il)metil]oxetan-3-ol, y  
       (3S)-2-metil-3-[6-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il]butan-2-ol; o

los siguientes compuestos:

15      1-[6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,  
       2-metil-1-[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il]propan-2-ol,

- 1-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-ol,  
 2-metil-1-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 2-metil-1-{6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 2-metil-1-{6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 5 2-metil-1-{5-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 1-{5-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol,  
 2-metil-4-{6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}butan-2-ol,  
 2-metil-1-{6-[[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 3-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il}metil)oxetan-3-ol,  
 10 4-[6-(4-clorofenoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-ol,  
 cis-4-{6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}ciclohexanol,  
 1-{6-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol,  
 3-{6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il}metil)oxetan-3-ol,  
 3-{6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il}metil)oxetan-3-ol, y  
 15 (3S)-2-metil-3-{6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}butan-2-ol; o

los siguientes compuestos:

- 2-metil-1-{6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-1H-benzimidazol-1-il}propan-2-ol,  
 20 3-{6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-benzimidazol-1-il}metil)oxetan-3-ol, y  
 3-{6-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-1-il}metil)oxetan-3-ol.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de:

- (A) una enfermedad que implica Nav 1.7 (SCN9A); o  
 30 (B) dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple.

18. Una combinación farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un agente antiepiléptico, un agente antidepresivo, un analgésico narcótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la reductasa, y un fármaco derivado de prostaglandina.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, neuropatía de fibras pequeñas, eritromelalgia, trastorno de dolor extremo paroxístico, disuria o esclerosis múltiple en combinación con al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un agente antiepiléptico, un agente antidepresivo, un analgésico narcótico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de reductasa, y un fármaco derivado de prostaglandina, preferiblemente, un analgésico narcótico es tramadol, morfina u oxicodona.