



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

, División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-67806

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

BENZIMIDAZOLES 4-SUSTITUIDOS Y SU USO COMO INHIBIDORES

DE SECRECION GASTRICA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 235/00 A61K31/4184
A61K31/422 //A61P1/04.

71. SOLICITANTE

ALINA PHARMA AG.

DOMICILIO

KONSTANZ, ALEMANIA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Julio 11- 2005

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-07-05

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: **ALTANA PHARMA AG.**
Dirección: **Byk-Gulden-Strasse 2, 78467
Konstanz, Alemania.**

Nacionalidad o Domicilio: **Konstanz,
Alemania**

Lugar de Constitución : **Alemania**

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

Folio 9

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/014069** Fecha **11 de diciembre de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/054984 A1** Fecha **01 de julio de 2004**

6 **TÍTULO (54) BENZIMIDAZOLES 4-SUSTITUIDOS Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE SECRECIÓN GÁSTRICA.**

A61P1/04

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 235/06

A61K31/4184 //31/422

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Oficina de Patentes Europea

13 de diciembre de 2002

02027874.3

Oficina de Patentes Europea

20 de septiembre de 2003

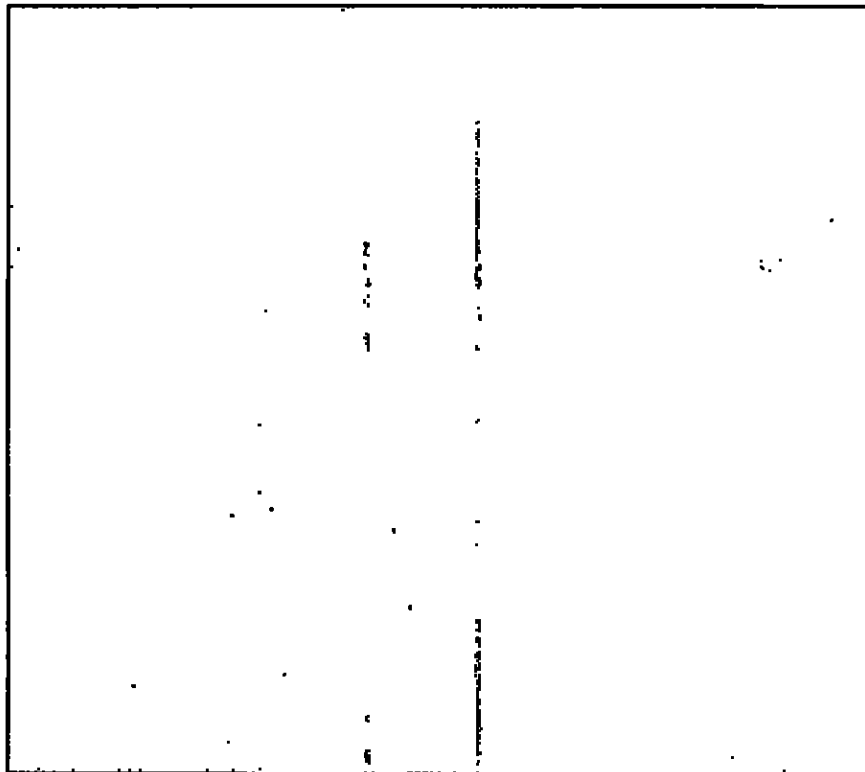
03021348.2

9 **Comprobante de pago No. 05 - 47.581**

Fecha 27 de junio de 2005

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2839

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 282

Radicacion : 05867806 00000000

Fecha (MM): 2005-07-11 16:22:23

Tramite : 001 PCT-PATENT 379 FASE NNC1 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 47.561
FECHA : JUNIO 27 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352138	27/06/2005	4,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action; such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **10. 2002**
on **04/08/02** Konstanz

Dr. U. Sorger

ppa. A. Mächler

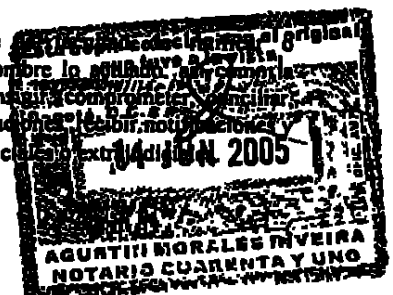
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñes, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo que hubiere a su vez facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Firmado en
el



4

Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

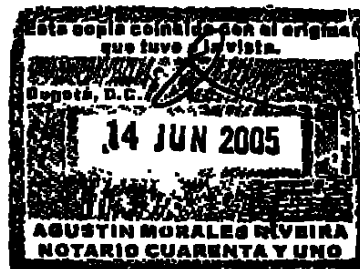
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



5

Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

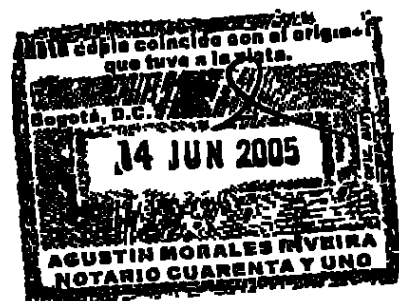
beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tamr
Notar



Apostille

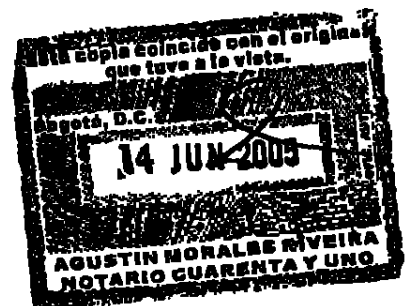
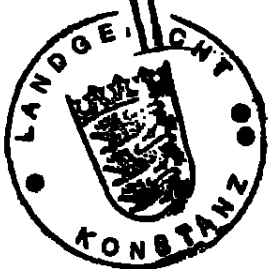
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. In seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstaiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. In Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten signature]



Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

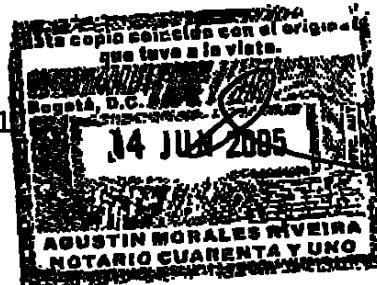
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



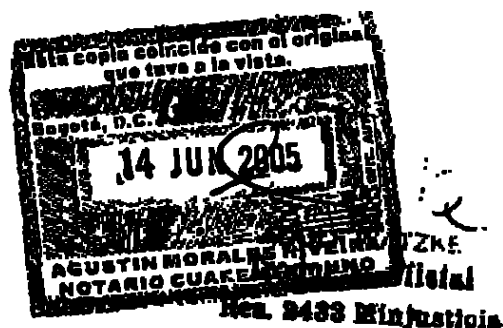
APOSTILLA

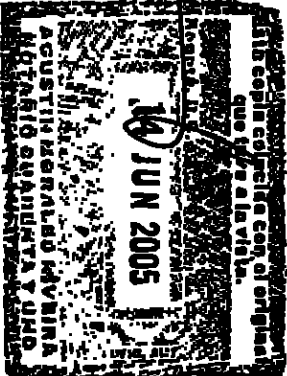
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional
de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Procede a la verificación

028257

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FIRMAS DE LOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 19 P 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHIESA, Vittoria**
(Alpenstr. 5, 78464 Konstanz, Alemania);
- 2.) **PALMER, Andreas**
(Pirminweg 1a, 78467 Konstanz, Alemania);
- 3.) **BREHM, Christof**
(Richentalstr. 8, 78462 Konstanz, Alemania);
- 4.) **GRUNDLER, Gerhard**
(Meersburger Str. 4, 78464 Konstanz, Alemania);
- 5.) **SENN-BILFINGER, Jörg**
(Söntisstrasse 7, 78464 Konstanz, Alemania);
- 6.) **SIMON, Wolfgang-Alexander**
(Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz, Alemania);
- 7.) **POSTIUS, Stefan**
(Austrasse 4b, 78467 Konstanz, Alemania);
- 8.) **KROMER, Wolfgang**
(Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz, Alemania);
- 9.) **BUHR, Wilm**
(Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz, Alemania);
- 10.) **ZIMMERMANN, Peter, Jan** 
(Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell, Alemania).

Solicito expresamente a nombre de ALTANA PHARMA AG., sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"BENZIMIDAZOLES 4-SUSTITUIDOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE SECRECIÓN GÁSTRICA"**.

Clase: C07D 235/06


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de: **"Benzimidazoles 4-Substituidos y su uso como inhibidores de secreción gástrica"**
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a **ALTANA Pharma AG**, una compañía constituida y existente bajo las
leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente
al expediente No., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of: **"4-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS
INHIBITORS OF GASTRIC SECRETION"** hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to
the aforementioned invention to **ALTANA Pharma AG**, a company incorporated and existing in
conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Germany,
corresponding to file No., as far as the Republic of Colombia is
concerned.

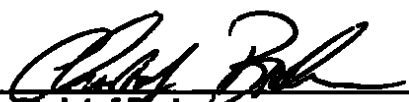
Peter Zimmermann
Dr. Peter Jan Zimmermann
domiciled at Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell, Germany

Dr. Wilm Buhr
Dr. Wilm Buhr
domiciled at Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz, Germany

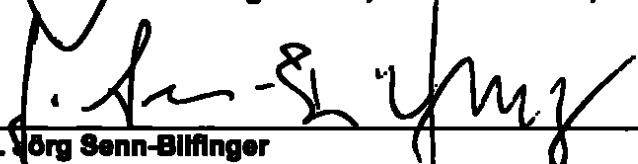
Marie Vittoria Chless
Dr. Vittoria Chless
domiciled at Alpenstr. 5, 78464 Konstanz, Germany

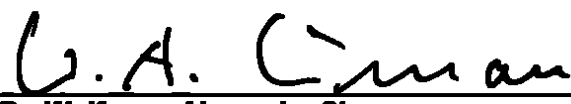
A. Palmer
Dr. Andreas Palmer
domiciled at Pirminweg 1a, 78467 Konstanz, Germany

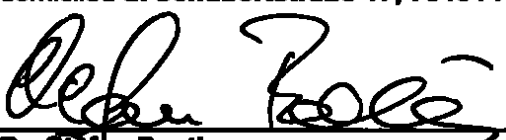
Page 2


Dr. Christof Brehm
domiciled at Richentalstr. 8, 78462 Konstanz, Germany


Dr. Gerhard Grundler
domiciled at Meersburger Str. 4, 78464 Konstanz, Germany


Dr. Jörg Senn-Bilfinger
domiciled at Sändlestraße 7, 78464 Konstanz, Germany


Dr. Wolfgang-Alexander Simon
domiciled at Schubertstraße 17, 78464 Konstanz, Germany


Dr. Stefan Postius
domiciled at Austraße 4b, 78467 Konstanz, Germany


Prof. Dr. Wolfgang Kromer
domiciled at Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz, Germany

Notariat / Konstanz

IUR 1018/2005

Certification of Signature

This is to certify that before me, Stephan Randt, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

- identified by german passport -

1. **Dr. Peter Jan Zimmermann**, born 29.10.1969,
address: Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell,
2. **Dr. Wilm Buhr**, born 21.03.1966,
address: Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz,
3. **Dr. Maria Vittoria Chlessa**, born 08.08.1971,
address: Alpenstr. 5, 78464 Konstanz,
4. **Dr. Andreas Palmer**, born 07.05.1972,
address: Pirminweg 1 a, 78467 Konstanz,
5. **Dr. Christof Brehm**, born 14.08.1971,
address: Richentalstr. 8, 78462 Konstanz,
6. **Dr. Gerhard Grundler**, born 26.01.1955,
address: Meersburger Str. 4, 78464 Konstanz,
7. **Dr. Johann Senn-Bliffinger**, born 12.12.1947,
address: Söntisstr. 7, 78464 Konstanz,

8. **Dr. Wolfgang Simon**, born 05.02.1945,
address: Schubertstr. 17, 78464 Konstanz,
9. **Dr. Stefan Postlus**, born 27.07.1944,
address: Austr. 4 b, 78467 Konstanz,
10. **Dr. Wolfgang Kromer**, born 05.05.1943,
address: Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz,

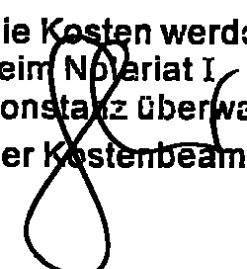
acknowledged the foregoing signatures as their free act and deed.



Randt, Notary Public
Notariat I Konstanz

D-78462 Konstanz, 08th June 2005

Die Kosten werden
beim Notariat I + Apostille
Konstanz überwacht.
Der Kostenbeamte



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von
Oberjustizrat Randt
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstaiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. In Konstanz
6. am 10.08.2005
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 437/05)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift




APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

El presente documento público

2. ha sido firmado por el Consejero Judicial Randt

3. actuando en calidad de: Notario público

4. lleva el sello/estampilla de: la notaría de Constanza

Certificado

5. en: Constanza

6. el: 10 de junio de 2005

10. por: el Presidente del Tribunal Regional de Basilea ante el Tribunal Regional de Constanza

8. bajo el No.: E 910 a (AR 437/05)

9. Sello / Estampilla

10. Firma,

(Sello del Presidente del Tribunal Regional de Constanza)

ilegible

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

28134
ADOLF WATZKE
NOTARIO AFILIADO EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 JUN 21 A 10:34
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Adolf Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2488 Minjusticia

RESUMEN

La invención se refiere a benzimidazoles 6-sustituídos de la fórmula I, en los cuales X es O (oxígeno) o NH e Y tiene ya sea el significado $-\text{CH}_2\text{-Ar}$ en donde Ar es un residuo aromático mono- o bi-
5 cíclico, o Y denota el grupo gp, fórmula (gp) en donde Z tiene el significado $-\text{CHR}_8-$ o $-\text{CHR}_8\text{-CHR}_9-$. Los compuestos tienen inhibición de la secreción gástrica y excelentes propiedades de acción protectora intestinal y gástrica.

BENZIMIDAZ LES 4-SUSTITUIDOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE SECRECIÓN GÁSTRICA

Campo Técnico

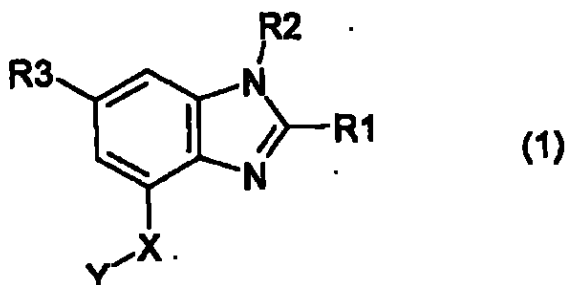
5 La invención se refiere a compuestos novedosos, que se utilizan en la industria farmacéutica como compuestos activos para la producción de medicamentos.

Técnica Anterior

10 En la Solicitud de Patente Europea 266326 (la cual corresponde a la Patente de E.U. 5,106,862), se exponen derivados de benzimidazol que tienen una variedad de sustitutos, los cuales se dice son activos como agentes anti-úlceras. La solicitud de patente internacional WO 97/47603 (la cual corresponde a la Patente de EU
15 6,465,505) expone derivados de benzimidazol sustituidos por un elemento de 2,6-dialquilfenilo, los cuales son eficaces como inhibidores de la H^+, K^+ -ATPasa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 La invención se refiere a compuestos de la fórmula 1



25

en la cual

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo
- 10 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidrox-1-4C-alcoxi
- 15 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxico, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂-NR₃₁R₃₂ o el grupo Het, donde
- 20 R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y
- R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo.
- o donde
- 25 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno

2023

al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y

Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol donde

R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil,

R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil,

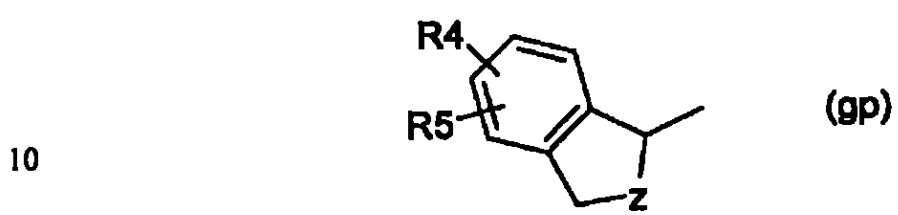
X es O (oxígeno) o NH e

Y tiene ya sea el significado $-CH_2-Ar$

en donde

Ar es un residuo aromático mono- o bi-cíclico, sustituido

5 por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,
o Y denota el grupo gp



en donde

Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-

en donde en Ar y/o en el grupo gp

- 15 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- 20
- 25 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil;

- 5
10
15
20
25
- R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
- R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
- R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquénilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi
- R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquénilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-

26
B

alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,

y en donde

**arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,**

5 **1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno,
trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,**

**con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o
halógeno cuando Y denota -CH₂-Ar y R2 denota hidrógeno, 1-4C-
alquilo o 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo,**

10 **y las sales de estos compuestos.**

**1-4C-alquilo representa grupos alquilo de cadena recta o
ramificada, que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que
pueden mencionarse son el grupo butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-
butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.**

15 **3-7C-Cicloalquilo representa ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales se prefieren
ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.**

**3-7C-Cicloalquil-1-4C-alquilo representa uno de los
grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno
20 de los grupos 3-7C-cicloalquilo antes mencionados. Los ejemplos que
pueden mencionarse con el grupo ciclopropilmetilo, el ciclohexilmetilo
y el ciclohexiletilo.**

**1-4C-Alcoxi representa grupos que, además del átomo de
oxígeno, contienen un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que
25 tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden**

mencionarse son el grupo butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, propoxi, isopropoxi y preferentemente el grupo etoxi y metoxi.

1-4C-Alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse con el grupo metoxi-metilo, el metoxietilo y el grupo butoxietilo.

1-4C-Alcoxycarbonilo (-CO-1-4C-alcoxi) representa un grupo carbonilo, el cual se une uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo metoxycarbonil($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) y el etoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

2-4C-Alquenilo representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificada que tienen 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo y el 2-propenilo (grupo alilo).

2-4C-Alquinilo representa grupos alquinilo de cadena recta o ramificada que tienen 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-butinilo, 3-butinilo, y preferentemente el 2-propinilo (grupo de propargilo).

20 Fluoro-1-4C-alquilo representa uno de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno o más átomos de flúor. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo trifluorometilo.

25 Hidroxi-1-4C-alquilo representa los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, los cuales se sustituyen por un grupo hidroxilo.

28/5

Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo hidroximetilo, el 2-hidroxietilo y el 3-hidroxipropilo.

1-4C-Alquilcarbonilo representa un grupo, el cual además del grupo carbonilo, contiene uno de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo acetilo.

Mono- y di-1-4C-alquilamino representa un grupo amino, el cual se sustituye por uno o por dos grupos idénticos o diferentes de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo dimetilamino, el dietilamino y el diisopropilamino.

Mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo representa un grupo 1-4C-alquilcarbonilo, el cual se sustituye por grupos mono- o di-1-4C-alquilamino. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo dimetil-amino-metilcarbonilo y el dimetilamino-etilcarbonilo.

Fluoro-2-4C-alquilo representa grupos 2-4C-alquilo, el cual se sustituye por uno o más átomos de flúor. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

Aril-1-4C-alcoxi denota un radical 1-4C-alcoxi arilo-sustituido. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical de benziloxi.

Aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo denota uno de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los radicales aril-1-4C-alcoxi antes mencionados. Un ejemplo que puede

27
26

mencionarse es el radical benziloximetilo.

Halógeno dentro del significado de la invención es bromo, cloro y flúor.

1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxi representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por un grupo adicional 1-4C-alcoxi. Los ejemplos que pueden mencionarse son los grupos 2-(metoxi)etoxi ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) y 2-(etoxi)etoxi ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados. UN ejemplo que puede mencionarse es el grupo 2-(metoxi)etoximetilo ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$).

Fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por un grupo fluoro-1-4C-alcoxi. Fluoro-1-4C-alcoxi, en este caso, representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por completo o principalmente por flúor. Los ejemplos de grupos 1-4C-alcoxi completa o principalmente fluoro-sustituídos que pueden mencionarse son el 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, el 2-trifluorometil-2-propoxi, el 1,1,1-trifluoro-2-propoxi, el perfluoro-tertbutoxi, el 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, el 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, el 2,2,3,3,3-penta-fluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular, el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y preferentemente el grupo

30
27

difluorometoxi.

1-7C-Alquilo representa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo heptilo, isoheptil(5-metilhexilo),
5 hexilo, isohexil(4-metilpentilo), neo-hexil(3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentil(3-metilbutilo), neopentil(2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, propilo, isopropilo, etilo y el metilo.

2-4C-Alquenoxi representa grupos, que además del átomo de oxígeno contienen uno de los grupos 2-4C-alquenilo antes
10 mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1-propeniloxi y el 2-propeniloxi.

Carboxi-1-4C-alquilo representa los grupos 1-4C-alquilo que se sustituyen por un grupo carboxilo. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo carboximetilo y el 2-carboxietilo.

15 1-4C-Alcoxicarbonil-1-4C-alquilo representa grupos 1-4C-alquilo, los cuales se sustituyen por uno de los grupos 1-4C-alcoxicarbonilo antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo Metoxi-carbonilmetilo y el etoxycarbonilmetilo.

20 Aril-1-4C-alquilo denota un radical 1-4C-alquilo arilo-sustituido. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical de benzilo.

1-4C-Alquilcarbonilamino representa un grupo amino al cual se une un grupo 1-4C-alquilcarbonilo. Los ejemplos que pueden
25 mencionarse son el propionilamino ($C_3H_7C(O)NH-$) y el grupo

31
20

acetilamino (grupo acetamido) ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

1-4C-Alcoxicarbonilamino representa un grupo amino, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C—alcoxicarbonilo antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo
5 etoxycarbonilamino y el metoxycarbonilamino.

1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilo representa un grupo carbonilo, al cual se une uno de los grupos 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-(metoxi)-etoxycarbonilo ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$) y el 2-
10 (etoxi)etoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$).

1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino representa un grupo amino, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilo antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-(metoxi)etoxycarbonilamino y el 2-
15 (etoxi)etoxycarbonilamino.

2-7C-Alquenilo representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificada que tienen 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo, 2-propenil(alilo y el vinilo. Se prefieren los grupos 2-4C-
20 alquenilo antes mencionados.

2-7C-Alquenilo representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificada que tienen 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo, el 2-propenil(alilo) y el vinilo. Se prefieren los grupos 2-
25 4C-alquenilo antes mencionados.

1-4C-Alcoxi oxo-sustituido representa un grupo 1-4C-alcoxi, el cual en lugar de un grupo de metileno contiene un grupo de carbonilo. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo 2-oxopropoxi.

5 3-7C-Cicloalcoxi representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi, de los cuales se prefieren ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

 3-7C-Cicloalquil-1-4C-alcoxi representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los
10 grupos 3-7C-cicloalquilo antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo ciclopropilmetoxi, el ciclobutilmetoxi y el ciclohexiletoxi.

 Hidroxi-1-4C-alcoxi representa los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, los cuales se sustituyen por un grupo hidroxil. Un
15 ejemplo preferido que puede mencionarse es el grupo 2-hidroxietoxi.

 1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi antes mencionados. Un
20 ejemplo preferido que puede mencionarse es el grupo metoxietoxietoxi.

 3-7C-Cicloalcoxi-1-4C-alcoxi representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 3-7C-cicloalcoxi antes mencionados. Los ejemplos que
25 pueden mencionarse son el grupo ciclopropoximetoxi, el ciclobutoximetoxi y el ciclohexiloxietoxi.

33
30

3-7C-Cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi representa uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo
5 ciclopropilmetoxietoxi, el ciclobutilmetoxietoxi y el ciclohexiletoxietoxi.

1-4C-Alquilcarboniloxi representa un grupo 1-4C-alquilcarbonilo, el cual se une a un átomo de oxígeno. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo acetoxi ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$).

1-4C-Alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo representa uno de los
10 grupos 1-4C-alquilo antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alquilcarboniloxi antes mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo acetoximetilo ($\text{CH}_3\text{CO-O-CH}_2$).

Halo-1-4C-alcoxi representa grupos 1-4C-alcoxi, los cuales se sustituyen por completo o principalmente por halógeno.
15 "Principalmente", en esta conexión, significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno en los grupos 1-4C-alcoxi se reemplazan por átomos de halógeno. Los grupos halo-1-4C-alcoxi son básicamente grupos 1-4C-alcoxi cloro- y/o en particular fluoro-sustituídos. Los ejemplos de grupos 1-4C-alcoxi halógeno-sustituídos que pueden
20 mencionarse son el 2,2,2-tricloroetoxi, el hexacloroisopropoxi, el pentacloroisopropoxi, el 1,1,1-tricloro-3,3,3-trifluoro-2-propoxi, el 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propoxi, el 1,1,1-tricloro-2-propoxi, el 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, el 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-butoxi, el 4-bromo-3,3,4,4-tetrafluoro-1-butoxi, el clorodifluorometoxi, el
25 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, el 2-trifluorometil-2-propoxi, el 1,1,1-

trifluoro-2-propoxi, el perfluoro-tert-butoxi, el 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, el 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, el 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular, el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el
5 trifluorometoxi y preferentemente el grupo difluorometoxi.

Mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi representa un grupo 1-4C-alquilcarboniloxi, el cual se sustituye por uno de los grupos mono- o di-1-4C-alquilamino antes mencionados. Los ejemplos que pueden mencionarse son el grupo dimetilamino-
10 metilcarboniloxi y el dimetilamino-etilcarboniloxi.

1-4C-Alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi representa uno de los radicales 1-4C-alquilcarboniloxi antes mencionados, el cual se sustituye por uno de los grupos 1-4C-alcoxi antes mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el grupo metoximetilcarboniloxi.

15 Las posibles sales de compuestos de la fórmula 1 o 2 – dependiendo de la sustitución – son especialmente todos sales de adición ácida. Puede hacerse mención particular de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos inorgánicos y orgánicos normalmente utilizados en farmacia. Aquellas sales de adición ácida
20 solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido hidroclicórico, ácido hidrobrómico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido
25 fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido

35
32

embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, donde los ácidos se utilizan en la preparación de sal – pendiendo de si se refiere a un ácido mono- o poli-básico y de cuál sal se desea – en una proporción
5 cuantitativa equimolar o una diferente de la misma.

Las sales farmacológicamente intolerables, que pueden obtenerse inicialmente, por ejemplo, como productos de proceso en la producción de los compuestos de acuerdo con la invención a escala industrial, se convierten en las sales farmacológicamente tolerables
10 mediante procesos conocidos por la persona experta en la materia.

Es conocido por las personas expertas en la materia que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, si, por ejemplo, se aíslan en forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de solventes. Por consiguiente, la invención también
15 comprende todos los solvatos y. En particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula I y también todos los solvatos y, en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula I.

Una modalidad (modalidad a) comprende compuestos de
20 la fórmula 1, en la cual

R1 es mono- o di-1-4C-alquilamino

R2, R3, X e Y tienen los significados dados arriba en la breve descripción de la invención, con la condición de que R3 no tenga el mismo significado de hidrógeno o halógeno cuando Y denote
25 -CH₂-Ar y

R2 denota hidrógeno, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo,

y las sales de estos compuestos.

Una modalidad (modalidad b) comprende compuestos de la fórmula 1, en la cual

R1 es 1-4C-alkilcarboniloxi-1-4C-alquilo y

R2, R3, X e Y tienen los significados dados arriba en la breve descripción de la invención,

y las sales de estos compuestos.

Otra modalidad (modalidad c) comprende compuestos de la fórmula 1, en la cual

R2 es hidroxilo o 1-4C-alcoxi y

R1, R3, X e Y tienen los significados dados arriba en la breve descripción de la invención,

y las sales de estos compuestos.

Otra modalidad (modalidad d) comprende compuestos de la fórmula 1, en la cual

R3 es ciano, el grupo SO₂-NR₃₁R₃₂ o el grupo Het y donde

R₃₁ es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y

R₃₂ es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxilo-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

34
3k

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y

5 Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol donde

10 R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, 15 trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

20 R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil,

R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil, donde

25 R1, R2, X e Y tiene los significados arriba dados en la breve descripción de la invención

3/5

y las sales de estos compuestos.

Otra modalidad (modalidad e) comprende compuestos de la fórmula 1, en la cual

5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo o hidrox-1-4C-alquilo,

10 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

15 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR³¹R³²,

donde

20 R³¹ es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo y

R³² es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

25 o donde

37
30

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino,

5 X es O (oxígeno) o NH e

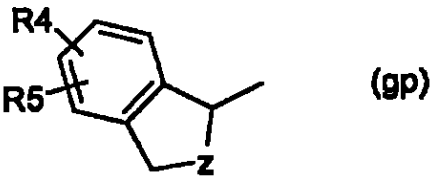
Y tiene ya sea el significado -CH₂-Ar

en donde

Ar es un residuo aromático mono- o bicíclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

15

o Y denota el grupo gp



20

en donde

Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-

en donde en Ar y/o en el grupo gp

25

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo,

40
37

- 5 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxilo, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
- 10 R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
- R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxilo-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi
- 15 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi
- 20 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi
- R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi,
- 25 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi

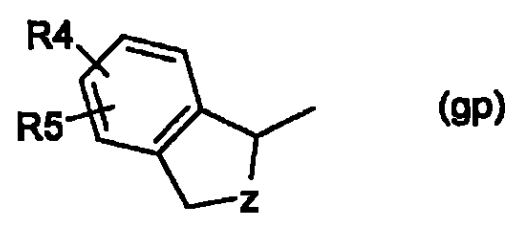
41
30

- hidroxi1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,
- 10 y en donde
- arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,
- 15 con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o halógeno cuando Y denota $-\text{CH}_2\text{-Ar}$
- y las sales de estos compuestos.
- Otra modalidad (modalidad f) comprende compuestos de la fórmula 1, en la cual
- 20 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro1-4C-alquilo o hidroxilo-1-4C-alquilo,
- 25 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo,

- 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxí-1-4C-alquilo, o fluoro-2-4C-alquilo,
- 5 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR31R32,
- donde
- 10 R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo
- R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
- o donde
- 15 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, o morfolino,
- X es O (oxígeno) o NH e
- 20 Y tiene ya sea el significado -CH₂-Ar
- en donde
- Ar es un residuo aromático mono- o bicclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo,
- 25 naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-

triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

5 o Y denota el grupo gp



10 en donde

Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-

en donde en Ar y/o en el grupo gp

- R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil;
- R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
- 25 R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

44
A1

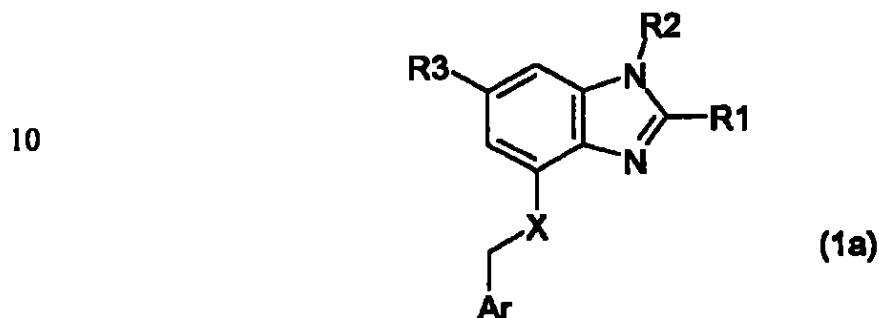
- 5
10
15
20
25
- R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino
- R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxi1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino,
- y en donde
- arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,

45
42

1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxí y ciano, con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o halógeno cuando Y denota -CH₂-Ar

5 y las sales de estos compuestos.

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula 1a



en la cual

15 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo

20 R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxí-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxí o 1-4C-alcoxi

25

46
13

5 **R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂NR₃₁R₃₂ o el grupo Het,**

donde

10 **R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y**

R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

15 **R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y**

Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que

20 **consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol**

donde

25 **R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-**

alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxilo, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

X es O (oxígeno) o NH

Ar es un residuo aromático mono- o bicíclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

donde

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxilo-1-4C-alquilo, 1-

48
AS

5 4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo,
carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxilo,
arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi,
10 trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-
alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-
alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-
alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-
15 alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
y en donde
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
15 sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno,
trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,
con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o
halógeno cuando Y denota $-CH_2-Ar$ y R2 denota hidrógeno, 1-4C-
20 alquilo o 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo,
y las sales de estos compuestos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de
la fórmula 1a

en la cual
25 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-

49
46

cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo o hidrox-1-4C-alquilo,

5 R2 es hidrógeno. 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, o fluoro-2-4C-alquilo,

10 R3 es fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, donde

15 R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo

R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, o donde

20 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, o morfolino,

X es O (oxígeno) o NH y

25 Ar es un residuo aromático mono- o bicclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se

5 selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

donde

10 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-
15 alcoxycarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o sulfonilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil;

R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y

20 R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,

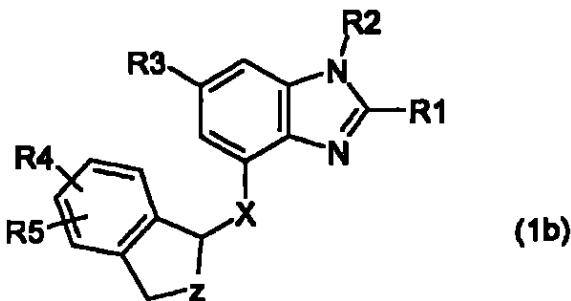
y en donde

25 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxil y ciano,

y las sales de estos compuestos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1b

5



en la cual

10

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo

15

R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidrox-1-4C-alcoxi

20

R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂NR₃₁R₃₂ o el grupo

25

52
49

Het,

donde

R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxil-
1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-
7C-cicloalquilo, amino y

R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-
alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de
nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo
pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-
alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y
Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33,
R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que
consiste en oxadiazol, dihidrooxazol,
dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol,
dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol

donde

R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-
alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-
alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo,
carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonil-1-
4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-
alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi,
trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-

- alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- 5 R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,
- R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,
- 10 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxilo, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-
- 15 alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- 20 X es O (oxígeno) o NH y
- Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9- donde
- 25 R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidroxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-

54
h

5 7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidrox-
1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-
10 alquilcarboniloxi,
R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo,
hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-
7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi,
hidroxil-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
15 alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-
4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi,
1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino,
mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-
alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino,
20 mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi,
o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-
alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,
y en donde
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
25 sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,

58
62

1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxí y ciano, y las sales de estos compuestos.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de la

5 fórmula 1b

en la cual

10 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, o hidroxí-1-4C-alquilo,

15 R2 es hidrógeno. 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxí-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

20 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

donde

25 R₃₁ es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, y

56
63

- R32** es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
o donde
- R31 y R32** en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino
- R4** es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxí, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- R5** es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí;
- X** es O (oxígeno) o NH y
- Z** tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9- donde
- R8** es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-

57
6A

5 4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-
alquilcarboniloxi,
10 R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo,
hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-
7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi,
hidroxi1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-
4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi,
15 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino,
mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-
alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino,
mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi,
o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-
20 alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,
y en donde
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno,
25 trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,

58
55

y las sales de estos compuestos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula 1b

en la cual

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, o hidrox-1-4C-alquilo,
- 10 R2 es hidrógeno. 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, o fluoro-2-4C-alquilo,
- 15 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂,
donde
- 20 R₃₁ es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo y
R₃₂ es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
o donde
- 25 R₃₁ y R₃₂ en conjunto, incluyendo el átomo de

59
46

nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, o morfolino,

5 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenoiloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-
10 alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil;

15 X es O (oxígeno) o NH y

Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-
donde

20 R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenoil, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
25 di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-

60
57

4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxicarbonilamino

5 R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo,
hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-
7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidrox-
1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
10 alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, o 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxicarbonilamino,

15 y en donde

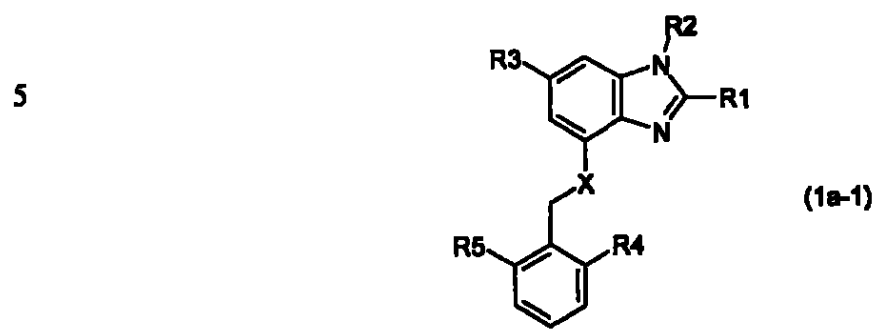
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno,
trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidrox- y ciano,
20 y las sales de estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula 1b tienen hasta tres centros
quirales en la estructura principal. La invención se refiere, por lo
tanto, a todos los estereoisómeros concebibles en cualquier
proporción de mezcla deseada respecto a otro, incluyendo los
25 enantiómeros puros, los cuales son un sujeto preferido de la

61
50

invención.

Entre los compuestos de la fórmula 1a, los compuestos preferidos son aquellos de la fórmula 1a-1



en la cual

- 10 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
- R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidrox, 1-4C-alcoxi o aril-1-4C-alquilo
- R3 es carbóxico, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-
- 15 NR31R32, el grupo SO₂-NR31R32 o el grupo Het,

donde

- R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo o amino y
- 20 R32 es hidrógeno o 1-7C-alquilo,

o donde

- R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un
- 25 grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-

42
49

5 4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o
azetidino y Het es un residuo heterocíclico,
sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado
a partir del grupo que consiste en oxadiazol,
dihidrooxazol y dihidroimidazol,

donde

R33 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
R34 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
R35 es hidrógeno o 1-4C-alquilo
10 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-
4C-alcoxi, 1-4C—alcoxicarbonilo, trifluorometilo,
amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-
alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-
4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino,
15 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi y
X es O (oxígeno) o NH,

y las sales de estos compuestos.

Entre los compuestos de la fórmula 1a, los compuestos
particularmente preferidos son aquellos de la fórmula 1a-1

20 donde

R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, o hidroxí-1-4C-alquilo
R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
R3 es carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, o el grupo -CO-NR31R32,

25 donde

43
60

R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo y

R32 es hidrógeno o 1-7C-alquilo,

5 o donde

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o

10

azetidino,

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C—alcoxicarbonilo, trifluorometilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino,

15

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi y

X es O (oxígeno) o NH,

y las sales de estos compuestos.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula

20 1a-1 son aquellos, en los cuales

R1 es 1-4C-alquilo,

R2 es 1-4C-alquilo,

R3 es carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR31R32,

25

donde

R31 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo y

R32 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R4 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alquilcarbonilamino,

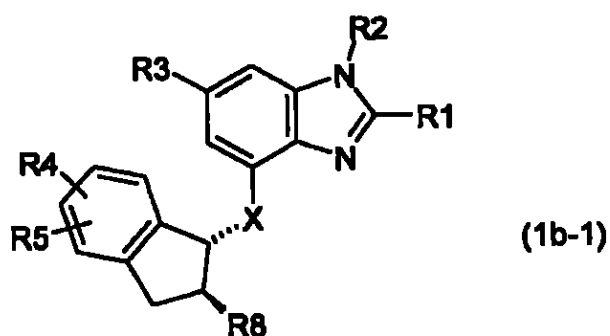
5 R5 es 1-4C-alquilo,

X es O (oxígeno) o NH,

y sus sales.

Entre los compuestos de la fórmula 1b, se prefieren los compuestos de la fórmula 1b-1.

10



15

Los compuestos ejemplares preferidos de la fórmula 1b-1 son aquellos, en los cuales

R1 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

20 R3 es carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR31R32,

donde

25 R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-

45

cicloalquilo y

R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

5 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino,

10 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R8 es hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-

15 cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-

20 alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,

X es O (oxígeno) o NH,

y sus sales.

Los compuestos ejemplares particularmente preferidos de
25 la fórmula 1b-1 son aquellos en los cuales

- 5 R1 es 1-4C-alquilo,
- R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- R3 es carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-
 alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el
 grupo -CO-NR31R32,
- donde
- R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-
 alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-
 cicloalquilo y
- 10 R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-
 alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
- o donde
- R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de
 nitrógeno al cual se unen ambos, son un
- 15 grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-
 4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o
 azetidino,
- R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,
- R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,
- 20 R8 es hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-
 sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-
 alcoxi, hidroxí-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi,
 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-
 cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-
 alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-
- 25

47
6A

5 4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,

X es O (oxígeno) o NH,

y sus sales.

10 Los compuestos ejemplares aún particularmente preferidos de la fórmula 1b-1 son aquellos, en los cuales

R1 es 1-4C-alquilo,

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

15 R3 es carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂,

donde

R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo y

20 R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

25 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-

48/65

4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o
azetidino,

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

R5 es hidrógeno,

5 R8 es hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-
sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-
alcoxi, hidroxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi,
1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-
cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-
10 alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-
4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-
4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-
alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-
4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,

15 X es O (oxígeno) o NH,

y sus sales.

Los compuestos preferidos son aquellos de la fórmula 1a-
1.

Se prefieren particularmente los compuestos dados como
20 productos finales de la fórmula 1 en los ejemplos, y las sales de estos
compuestos.

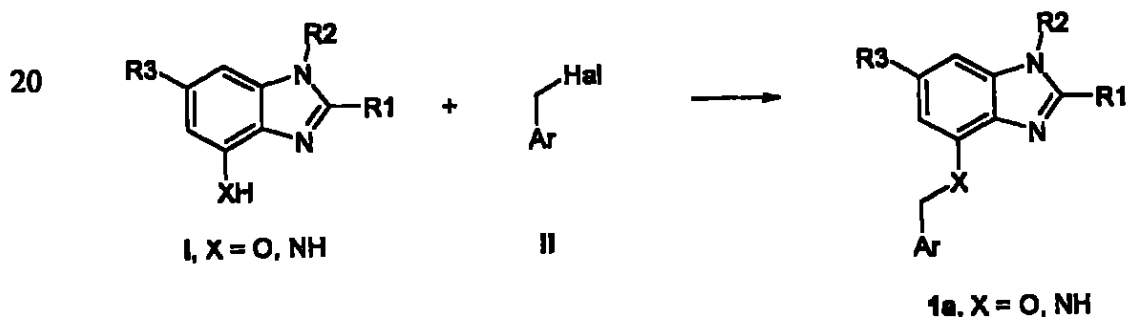
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden
sintetizarse a partir de los compuestos de inicio correspondiente, por
ejemplo, de acuerdo con los esquemas de reacción dados a
25 continuación. La síntesis se lleva a cabo en una manera conocida por

69
66

el experto, por ejemplo, según se describe con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de inicio se conocen, por ejemplo, a partir de M. W. Lovell, S.G. Schulman, *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 963-965 (por ejemplo, 4-bromo-6-nitro-1,2-fenilenodiamina). Los benzimidazoles 6-halo,4-nitro sustituidos se conocen en la literatura, por ejemplo, 6-cloro-2-metil-4-nitro-1(3)*H*benzimidazol (Gillespie *et al.*, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 942) o pueden prepararse mediante el uso de etapas de proceso análogos. 1,2-Epoxiindan se describe, por ejemplo, en W. F. Whitmore; A.I. Gebhart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 912. En general, los alquil-, alcoxi- o halógeno-epoxiindanos sustituidos pueden prepararse a partir de los indenos sustituidos correspondientes mediante métodos conocidos a partir de la literatura (por ejemplo, epoxidación). Los compuestos de la fórmula general 1a pueden obtenerse mediante reacción de benzimidazoles sustituidos de la fórmula I con compuestos de la fórmula II, como se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1

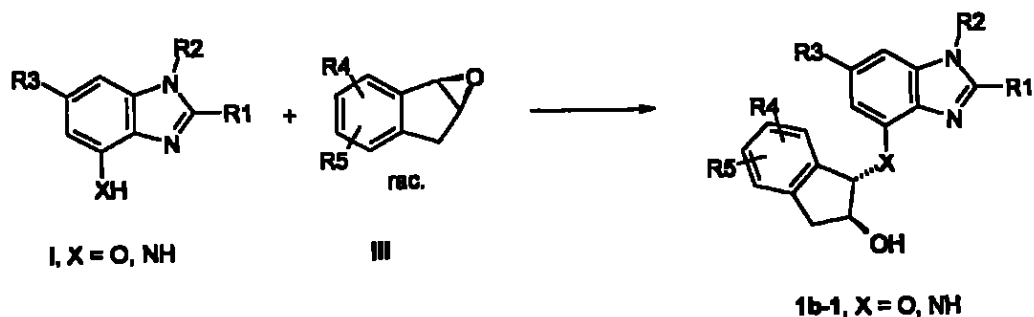


25 De manera análoga, los compuestos de la fórmula general

1b se obtienen mediante reacción de benzimidazoles sustituidos de la fórmula I con epoxiindanos III, transportando cualquier sustituto deseado R4 y R5 (cf. Esquema 2 para un compuestos 1b-1).

Esquema 2:

5



10

Las etapas de reacción arriba perfiladas se llevan a cabo en una manera conocida *per se*, por ejemplo, como se describe con mayor detalle en los ejemplos. La derivación, si es que existe, de los compuestos obtenidos de acuerdo con el Esquema anterior 1 y 2 (por ejemplo, conversión de un grupo R3 hacia otro grupo R3, o de R2=H hacia otro grupo R2, o conversión del grupo hidróxilo hacia un grupo alcoxi o éster) se lleva a cabo de igual modo en una manera conocida *per se*. Si se desean los compuestos donde R3 = -CO-1-4C-alcoxi o R3 = -CO-NR31R32, puede llevarse a cabo una derivación adecuada en una manera conocida *per se* (por ejemplo, carbonilación catalizada por metal del compuesto de bromo correspondiente o conversión de un éster en una amida) en la etapa de los benzimidazoles de la fórmula 1 (esquema 1 y 2) o más convenientemente en un punto de tiempo posterior.

25

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención

en mayor detalle sin restringirla. De igual modo, los compuestos adicionales de la fórmula 1, cuya preparación no se describe explícitamente, puede prepararse en una manera análoga o en una manera familiar *per se* a la persona experta en la materia, mediante
5 uso de técnicas de proceso acostumbradas. La abreviatura min se refiere a minuto(s), h para hora(s) y m.p. para punto de fusión.

Ejemplos

I. Materiales de Inicio

10 A. 2-Benziloxi-4-bromo-6-nitro-anilina

A una suspensión de 50 g (325 mmol) de 2-amino-3-nitrofenol, 45 g (325 mmol) de carbonato de potasio y 2 g (13 mmol) de yoduro de sodio en 400 ml de etanol, se agregaron 47 ml (408 mmol) de cloruro de benzilo y la mezcla se calentó hasta 80°C.
15 Después de 2 h, la mezcla de reacción se entibió y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La coevaporación con diclorometano condujo a un residuo aceitoso café oscuro, el cual se disolvió en 400 ml de
20 acetonitrilo. Después de la adición de 63.4 g (356 mmol) de N-bromosuccinimida, la mezcla de reacción experimentó reflujo durante 1 h. Después de entibiarse, se agregaron 400 g de gel de sílice y la mezcla se evaporó hasta la sequía. El sólido resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de
25 acetato de etilo:éter de petróleo ligero (4:1). La evaporación del

eluyente dejó un sólido que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano para dar 62 g (59%) del compuesto principal como un sólido rojo (m.p. 90°C).

5 **B. N-Acetil-N-(2-benziloxi-4-bromo-6-nitro-fenil)-acetamida**

Una suspensión de 20 g(62 mmol) de 2-benziloxi-4-bromo-6-nitro-anilina en 120 ml de anhídrido acético y 2 ml de ácido metanosulfónico se calentó hasta 120°C. Después de completar la
10 reacción (15 min), se evaporó el exceso de anhídrido acético. El residuo se disolvió en diclorometano/agua y se neutralizó con 6N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La cristalización del residuo a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 23.2 g (92%) del
15 compuesto principal como un sólido beige (m.p. 148°C).

C. N-(2-Amino-6-benziloxi-4-bromo-fenil)-acetamida

Una suspensión de 23 g (56 mmol) de N-acetil-N-(2-benziloxi-4-bromo-6-nitro-fenil)-acetamida, 5.5 g (34 mmol) de cloruro
20 de hierro (III) y 13.8 g de carbón vegetal activado en 600 ml de metanol, se calentó a reflujo. A la mezcla de reacción se agregaron 28 ml de hidrato de hidracina (95%) para mantener reflujo suave. Después de completar la reacción (2 h), la mezcla se entibió y se filtró a través de celita. La torta de filtro se enjuagó
25 concienzudamente con diclorometano/metanol y el filtrado se evaporó

7/20

hasta la sequía. El residuo se dividió entre diclorometano/metanol y agua. La capa orgánica se enjuagó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano en ebullición para dar
5 12.3 g (65%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 185°C).

D. N-(2-Benziloxi-4-bromo-6-dimetilamino-fenil)-acetamida

10 Una suspensión de 5.0 g (15 mmol) de N-(2-amino-6-benziloxi-4-bromo-fenilo)-acetamida en 80 ml de metanol y 34 ml de formaldehído (37%) se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico saturado para dar una solución amarillo claro. A la solución se agregaron 1.5 g (24 mmol) de cianoborohidruro de sodio en porciones
15 pequeñas. Después de completar la reacción (15 min), la mezcla se neutralizó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La cristalización del residuo a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 4.3 g (79%) del compuesto
20 principal como un sólido incoloro (m.p. 177°C).

E. 4-Benziloxi-6-bromo-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

Una suspensión de 26.2 g (72 mmol) de N-(2-benziloxi-4-bromo-6-dimetilamino-fenil)-acetamida en 180 ml de cloruro de
25 fosforilo se calentó hasta 70°C durante 24 h. Después de que se

24
21

completó la reacción se evaporó cloruro de fosforilo. El residuo se suspendió en diclorometano y se neutralizó cuidadosamente con 6N de hidróxido de potasio acuoso y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La
5 cristalización del residuo a partir de acetato de etilo produjo 15.1 g (63%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 177-179°C).

F. 4-Hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo
10

Una suspensión de 12.0 g (37 mmol) de 4-benziloxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 100 ml de etanol se hidrógeno sobre 1 g de Pd/C al 10% (50°C, 5 bar H₂) durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo
15 se cristalizó a partir de etanol/éter de dietilo para dar 5.91 g (69%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 272-273°C).

G. 4-Hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de metilo
20

Una suspensión de 8.5 g (27 mmol) de 4-benziloxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de metilo en 100 ml de metanol se hidrógeno sobre 0.7 g de Pd/C al 10% (30°C, 1 bar H₂) durante 2 h. El catalizador se separó por filtración, se enjuagó varias veces con metanol caliente y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó a
25 partir de metanol/éter de dietilo para dar 6 g (99%) del compuesto

35
70

principal como un sólido incoloro (m.p. 286°C).

H. 4-Hidroxi-6-metoximetil-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

5 Una solución de 1.2 g (4.1 mmol) de 4-benziloxi-6-metoximetil-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 12 ml de metanol se hidrógeno sobre 0.12 g de Pd/C al 10% (1 bar H₂) durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ligero para
10 dar 0.83 g (99%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 219-220°C).

I. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-hidroxi-1,2-imetil-1H-benzimidazol

15 Una solución de 2.3 g (7.1 mmol) de 4-benziloxi-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 80 ml de metanol se hidrógeno sobre 0.3 g de Pd/C al 10% (1 bar H₂) durante 16 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetona para dar 1.2 g (71%) del
20 compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 248°C).

J. 6-Bromo-2-metil-4-nitro-1(3)H-benzimidazol

 A una suspensión de 65 g (0.28 mol) de 5-bromo-3-nitro-1,2-fenilenodiamina en 600 ml de etanol se agregaron 140 ml de 5N
25 de ácido hidroclicórico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se

36
B

agregaron 58 ml (0.56 mol) de 2,4-pentanodiona en una porción. Después de 1h, la mezcla se entibió, se vació en 500 ml de agua y se neutralizó con amoniaco concentrado. El precipitado se recolectó, se enjuagó concienzudamente con agua y se secó sobre pentóxido fosforoso para dar 70.8 g (99%) del compuesto principal (m.p. 229-231°C).

K. 6-Bromo-4-nitro1(3)*H*-benzimidazol

A una suspensión de 14.25 g (61.4 mmol) de 5-bromo-3-nitro-1,2-fenilenodiamina en 120 ml de 4N de ácido hidroclicórico se agregaron 4.65 ml (123 mmol) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C. Después de 1.5 h, la mezcla se entibió y se neutralizó con amoniaco concentrado. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua y se secó sobre pentóxido fosforoso. La recristalización a partir de etanol y carbón vegetal activado produjo 9.79 g (66%) del compuesto principal (m.p. 249°C).

L. 6-Bromo-2-metoximetilo-4-nitro-1(3)*H*-benzimidazol

Una suspensión de 1 g (4.3 mmol) de 5-bromo-3-nitro-1,2-fenilenodiamina en 4 ml de ácido metoxiacético se calentó hasta 110°C durante 16 h. La mezcla se vació en agua helada, se neutralizó con 6N de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante

27
74

cristalización a partir de acetato de etilo y carbón vegetal activado produjo 0.9 g (73%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 173°C).

5 **M. 6-Bromo-1-metil-4-nitro-1*H*-benzimidazol**

Una suspensión de 5.12 g (21.2 mmol) de 6-bromo-4-nitro-1(3)*H*-benzimidazol y 4.6 g (33.3 mmol) de carbonato de potasio en 200 ml de acetona se agitó 30 min y se agregaron después 1.54 ml (24.7 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitar 18 h a
10 temperatura ambiente, el solvente en exceso se evaporó y el residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo produjo 2.7 g (50%) del compuesto principal como un sólido
15 incoloro (m.p. 198°C).

N. 6-Bromo-2-metoximetil-1-metil-4-nitro-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 13 g (45.4 mmol) de 6-bromo-2-metoximetil-4-nitro-1(3)*H*-benzimidazol y 12.6 g (90.9 mmol) de carbonato de potasio en 130 ml de acetona se agregaron 638 g (47.7 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla se agitó durante 18 h a
20 temperatura ambiente. La suspensión gruesa se vació en 200 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre
25 sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo

mediante cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 13.6 g (99%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 145-147°C).

5 **O. 1-Benziloximetil-6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 0.26 g (6.4 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregó lentamente una solución de 1.5 g (5.9
10 mmol) de 6-bromo-2-metil-4-nitro-1(3)H-benzimidazol en 5 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C. Después de 1 h a 0°C, se agregaron 2.29 g (8.8 mmol) de benziloximetilcloruro (60%) durante 20 min. Cuando se terminó la reacción (1h), se agregaron cuidadosamente 10 ml de agua y la mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica
15 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo:triethylamina (95:5) dio un aceite que se cristalizó a partir de éter de diisopropilo para producir
20 1.16 g (53%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 106-109°C).

P. 6-Bromo-1,2-dimetil-4-nitro-1H-benzimidazol

A una suspensión de 4.3 g (107 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) en 25 ml de N,N-dimetilformamida se agregó lentamente una solución de 25 g (98
25

mmol) de 6-bromo-2-metil-4-nitro-1(3)*H*-benzimidazol en 100 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C. Después de 30 min a 0°C, se agregaron 15.2 g (107 mmol) de yoduro de metilo durante 20 min. Cuando se terminó la reacción (45 min), se agregaron cuidadosamente 200 ml de
5 agua y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó, se enjuagó concienzudamente con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo. La recrystalización a partir de metanol produjo 19.6 g (74%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 193-195°C).

10

Q. 4-Amino-6-bromo-1-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 10 g (39 mmol) de 6-bromo-1-metil-4-nitro-1*H*-benzimidazol en 100 ml de metanol se agregaron 7.6 g (46.9 mmol) de cloruro de hierro (III) y 2.5 g de carbón vegetal
15 activado. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agregaron lentamente 9.5 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de reflujo 2 h, se agregó una cantidad adicional de 2 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de 5 h, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de celita y la torta de filtro se enjuagó con metanol y
20 diclorometano. El filtrado se evaporó para dejar un sólido, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.6:0.4). la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 6.8 g (77%) del compuesto principal como un sólido amarillo claro (m.p. 170°C).

25

80
77

R. 4-Amino-6-bromo-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 8.5 g (28.3 mmol) de 6-bromo-2-metoximetil-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 150 ml de metanol se
5 agregaron 5.51 g (34 mmol) de cloruro de hierro (III), 2.5 g de carbón vegetal activado y 6.9 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de reflujo 2 h, se agregó una cantidad adicional de 4 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de 4 h, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de celita y la torta de filtró se enjuagó con metanol y
10 diclorometano. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (20:1). La cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 5.5 g (72%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 138-140°C).

15

S. 4-Amino-1-benziloximetil-6-bromo-2-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 10 g (26.6 mmol) de 1-benziloximetil-6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzimidazol y 1 g de
20 carbón vegetal activado en 150 ml de metanol se agregaron 5.2 g (31.9 mmol) de cloruro de hierro (III) y 6.5 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de reflujo 1 h, se agregó una cantidad adicional de 3 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de 6 h, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de celita y la torta de filtro se
25 enjuagó con metanol caliente. El filtrado se evaporó para dejar un

91
10

sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (9:1). La cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 6.68 g (73%) del compuesto principal como un sólido amarillo claro (m.p. 142°C).

5

T. 4-Amino-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una solución de 19 g (70 mmol) de 6-bromo-1,2-dimetil-4-nitro-1*H*-benzimidazol en 250 ml de metanol se agregaron 13.7 g (84 mmol) de cloruro de hierro (III) y 6 g de carbón vegetal activado.

- 10 La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agregaron lentamente 17 ml de hidrato de hidracina (95%). Después de reflujo 3 h, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de celita y la torta de filtro de enjuagó con metanol y diclorometano. El filtrado se evaporó para dejar una suspensión, la cual se trató con n-heptano. El
- 15 precipitado se recolectó, se enjuagó con n-heptano y se secó para dar 13.3 g (79%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 206-209°C).

U. 6-Bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-

20 **dimetil-1*H*-benzimidazol**

- A una suspensión de 12 g (50 mmol) de 4-amino-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 8.8 g (52 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo en 220 ml de acetona se agregaron 5.5 g (52 mmol) de carbonato de sodio y 1.5 g (10 mmol) de yoduro de sodio. Después
- 25 de 3 h de agitación a 45°C, la mezcla de reacción se vació en 400 ml

82
79

de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:3) y cristalización con n-heptano produjo 15.6 g (86%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 145-147°C).

V. 6-Bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

10 A una suspensión de 0.97 g (4 mmol) de 4-amino-6-bromo-1,2-dimetil-1H-benzimidazol y 0.66 g (4.2 mmol) cloruro de 2,6-dimetil-benzilo en 25 ml de acetonitrilo se agregaron 0.56 g (4 mmol) de carbonato de potasio y 70 mg (0.4 mmol) de yoduro de potasio. Después de 1 h de agitación a 65°C, se agregaron 2 ml de 1 N de amoníaco acuoso y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo:éter de petróleo puro (1:1) y la
15 cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.93 g (64%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 185°C).

W. 1-Benziloximetil-6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol

25 A una suspensión de 6.5 g (18.8 mmol) de 4-amino-1-

93
00

benziloimetil-6-bromo-2-metil-1*H*-benzimidazol y 3.32 g (19.7 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo en 120 ml de acetonitrilo se agregaron 3.0 g (28.2 mmol) de carbonato de sodio y 0.56 g (3.75mmol) de yoduro de sodio. Después de 3 h a reflujo, la mezcla
5 de reacción se vació en 300 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna y gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (2:3) y cristalización a partir de éter de
10 diisopropilo produjo 6.88 g (77%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 117-119°C).

X. 6-Bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1-metil-1*H*-benzimidazol

15 A una suspensión de 2.0 g (8.9 mmol) de 4- amino-6-bromo-1-metil-1*H*-benzimidazol y 1.6 g (9.5 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo en 40 ml de acetonitrilo se agregaron 1.43 g (13.1 mmol) de carbonato de sodio y 0.3 g (2 mmol) de yoduro de sodio. Después de 1 h a 70°C, la mezcla se dividió entre diclorometano y
20 agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice mediante el uso de diclorometano:metanol (100:1) produjo 2.0 g (63%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 132-134°C).

84
81

Y. 6-Bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 6.8 g (25.2 mmol) de 4-amino-6-bromo-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol y 4.46 g (26.4 mmol) de
5 2-etil-6-metil-benzilcloruro en 70 ml de acetonitrilo se agregaron 7.0 g (50.3 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. Después de 5 h a 70°C, la mezcla de reacción se vació en 200 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
10 evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 5.46 g (54%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 110-112°C).

15

Z. 6-Bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 2.5 g (9.25 mmol) de 4-amino-6-bromo-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol y 1.52 g (9.72 mmol) de
20 cloruro de 2,6-dimetil-benzilo en 50 ml de acetonitrilo se agregaron 2.56 g (18.5 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de potasio. Después de 3 h a 70°C, la mezcla de reacción se vació en 150 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
25 evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de

columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 0.84 g (23%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 143-145°C).

5

AA. 4-Amino-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 3 g (12.5 mmol) de 4-amino-6-bromo-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 100 ml de dimetilamino (2M en tetrahidrofurano) se agregaron 280 mg (1.25 mmol) de acetato de paladio (II) y 2 g (7.5 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión de monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en 200 ml de agua y 100 ml de cloruro de amoniaco acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo/metanol (4:1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 0.7 g (24%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 230-234°C).

BB. Ácido ciclopropanocarboxílico (2-benziloxi-4-bromo-6-nitro-fenil)-amida

25 Una suspensión de 20.0 g 861.9 mmol) de 2-benziloxi-4-

97
04

80 ml de metanol y 13.3 ml de formaldehído (37%) se acidificó con
cloruro de hidrógeno metanólico saturado para dar una solución
amarilla clara. A la solución se agregaron 0.75 g (11.9 mmol) de
cianoborohidruro de sodio en pequeñas porciones. Después de
5 completar la reacción (4 h), la mezcla se vació en agua y se
neutralizó con hidróxido de sodio acuoso al 40%. El precipitado se
recolectó, se enjuagó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo
para producir 5.3 g de un sólido incoloro. El sólido se suspendió en
10 ml de cloruro de fosforilo y la mezcla se calentó hasta 90°C
durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se
diluyó con diclorometano y se neutralizó con 6N de hidróxido de
potasio acuoso y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo
mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de
15 tolueno:dioxano (10:1) y la cristalización a partir de éter de dietilo
produjo 2.97 g (40%) del compuesto principal como un sólido incoloro
(m.p. 153-154°C).

**EE. 2-Ciclopropil-4-hidroxi-1-metil-1*H*-benzimidazol-
20 6-carboxilato de etilo**

Una suspensión de 2.3 g (6.6 mmol) de 4-benziloxi-2-
ciclopropil-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 23 ml de
etanol se hidrógeno sobre 0.27 g de Pd/C al 10% (25°C, 1 bar H₂)
durante 5 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se
25 evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para dar

88
88

1.5 g (88%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 201-202°C).

FF. 4-Amino-*N,N*-dimetil-3,5-dinitro-

5 benzenosulfonamida

Una suspensión de 5.0 g (27.3 mmol) de 2,6-dinitroanilina en 40 ml de ácido clorosulfónico se calentó hasta 100°C. Después de 2.5 h, la mezcla de reacción se entibió y se vació cuidadosamente en 100 ml de hielo triturado. La suspensión se extrajo con 10 diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta la sequía. El residuo se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano y una solución de 25 ml de dimetilamina en 25 ml de tetrahidrofurano se agregó lentamente. Después de 20 min, la suspensión se evaporó y el residuo se dividió entre diclorometano y 15 agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de etanol produjo 6.7 g (85%) del compuesto principal como un sólido anaranjado (m.p. 169-170°C).

20

**GG. 3,4-Diamino-*N,N*-dimetil-5-nitro-
benzenosulfonamida**

50 ml de 2N de amoníaco acuoso se saturaron con sulfuro de hidrógeno a 0°C. La solución se diluyó con 50 ml de etanol y se agregaron 5.58 g (19.2 mmol) de 4-amino-*N,N*-dimetil-3,5-dinitro- 25 benzenosulfonamida. Después de 40 min a 60°C, la mezcla se diluyó

con agua y se filtró a través de celita. La torta de filtro se extrajo varias veces con diclorometano en ebullición y metanol. Los extractos combinados se evaporaron y el residuo se recrystalizó a partir de etanol/éter de dietilo para producir 1.18 g (24%) del
5 compuesto principal como un sólido rojo (m.p. 211-213°C).

HH. Dimetilamida de ácido 2-metil-7-nitro-3H-benzimidazol-ácido sulfónico

Una suspensión de 1.0 g (3.84 mmol) de 3,4-diamino-*N,N*-
10 dimetil-5-nitro-benzenosulfonamida en 20 ml de etanol y 5 ml de 5N de ácido hidroclicórico se calentó hasta 80°C. A la mezcla de reacción se agregaron 1.6 ml (15.4 mmol) de 2,4-pentanodiona en dos porciones durante un periodo de 1 h. La solución se entibió y se neutralizó con 6N de hidróxido de sodio acuoso. El precipitado se
15 recolectó, se enjuagó con agua y se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 0.99 g (90%) de un sólido beige (m.p. 254-255°C).

II. Dimetilamida de 2,3-dimetil-7-nitro-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico

Una suspensión de 1.87 g (6.6 mmol) de dimetilamida de
20 2-metil-7-nitro-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico, 1.82 g (13.2 mmol) de carbonato de potasio y 0.71 ml (11.5 mmol) de yoduro de metilo en 50 ml de acetona, se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre diclorometano y cloruro de amoníaco acuoso saturado.
25 La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio

90
07

anhidro y se evaporó hasta la sequía. La recristalización del residuo a partir de acetato de etilo en ebullición produjo 1.5 g (76%) del compuesto principal como un sólido beige (m.p. 194-196°C).

5 **JJ. Dimetilamida de 7-amino-2,3-dimetil-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico**

Una suspensión de 1.2 g (4.0 mmol) de dimetilamida de 2,3-dimetil-7-nitro-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico en 15 ml de metanol y 5 ml de ácido acético se calentó hasta 60°C y se agregaron
10 1.1 g (20 mmol) de rellenos de hierro. Después de 1.5 h, los sólidos se separaron por filtración y se extrajeron varias veces con diclorometano en ebullición. Los extractos combinados se evaporaron y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano para producir 0.99 g (92%) del compuesto principal como un sólido beige
15 (m.p. 255-258°C).

KK. N-(4-Bromo-2,6-dinitro-fenil)-acetamida

Una suspensión de 5.0 g (19.1 mmol) de 4-bromo-2,6-dinitroanilina en 50 ml de anhídrido acético y 1 ml de ácido
20 metanosulfónico se agitó 3 h a 30°C. Se recolectó el precipitado, se enjuagó con éter de dietilo y se secó para producir 4.8 g (83%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 238-239°C).

LL. 4-Amino-6-bromo-1-hidroxi-2-metil-1H-benzimidazol
25

A una suspensión de 2.0 g (6.6 mmol) de *N*-(4-bromo-2,6-dinitro-fenil)-acetamida y 0.4 g de rutenio en negro de humo (5%) en 80 ml de etanol, se agregaron 1.2 ml (24.7 mmol) de hidrato de hidracina (95%) durante un periodo de 1.5 h a 60°C. El catalizador se
5 separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta la sequía. El residuo se extrajo con acetato de etilo en ebullición para dejar 1.23 g (77%) del compuesto principal como un sólido gris claro (m.p. 257-258°C).

10 **MM. *N*-[5-Bromo-2-(2-cloro-acetilamino)-3-nitro-fenil]-2-cloro-acetamida**

A una solución de 46.4 g (200 mmol) de 4-bromo-2,6-dinitroanilina en 500 ml de *N,N*-dimetilformamida y 20 ml de piridina se agregaron lentamente 80 ml (1000 mmol) de cloruro de
15 cloroacetilo. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vació en 600 ml de agua helada y la suspensión resultante se neutralizó con 6N de hidróxido de sodio acuoso. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua y se secó al vacío para producir 74.1 g (96%) del compuesto principal como un sólido beige (m.p. 172-173°C).

20

NN. 6-Bromo-2-clorometil-4-nitro-1*H*-benzimidazol

Una suspensión de 1.0 g (2.59 mmol) de *N*-[5-bromo-2-(2-cloro-acetilamino)-3-nitro-fenil]-2-cloro-acetamida en 25 ml de 4N de ácido hidroclicórico y 20 ml de etanol se calentó a reflujo. Después de
25 4h, la mezcla de reacción se vació en 75 ml de agua y se neutralizó

con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar 0.65 g (86%) del compuesto principal como un sólido anaranjado (m.p. 148-150°C).

5

OO. 6-Bromo-2-clorometil-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol

A una solución de 39.3 g (135.3 mmol) de 6-bromo-2-clorometil-4-nitro-1H-benzimidazol en 500 ml de acetona se agregaron
10 26.0 g (206.1 mmol) de sulfato de dimetilo y 50.0 g (362 mmol) de carbonato de potasio. Después de 1.25 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en 1000 ml de agua. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua y se recristalizó a partir de metanol para dar 32.5 g (63%) del compuesto principal como un
15 sólido beige (m.p. 154-155°C).

PP. 2-Acetoximetil-6-bromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol

A una solución de 30.0 g (98.5 mmol) de 6-bromo-2-clorometil-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 200 ml de acetona se
20 agregaron 16.4 g (98.5 mmol) de yoduro de potasio. La suspensión resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente y se agregaron 16.4 g (98.5 mmol) de acetato de potasio. Después de 2 h a 40°C, la mezcla de reacción se vació en 500 ml de agua y se extrajo con
25 diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de

93
90

magnesio anhidro y se evaporó hasta la sequía. La recristalización del residuo a partir de etanol en ebullición produjo 23.9 g (74%) del compuesto principal como un sólido anaranjado (m.p. 143-145°C).

5 **QQ. 2-Acetoximetil-4-amino-6-bromo-1-metil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 10.0 g (30.5 mmol) de 2-acetoximetil-6-bromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 40 ml de ácido acético se agregaron 6.8 g (122 mmol) de relleno de hierro y la
10 mezcla de reacción se calentó hasta 60°C. Después de 4h, se agregó una cantidad adicional de 1.0 g (18 mmol) y se continuó el calentamiento durante 1.25 h. El precipitado se recolectó, se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta la
15 sequía. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (7:3) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 4.6 g (51%) del compuesto principal como un sólido beige (m.p. 104-106°C).

20

RR. 4-Amino-6-bromo-2-hidroximetil-1-metil-1H-benzimidazol

Una suspensión de 7.5 g (22.9 mmol) de 2-acetoximetil-6-bromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 180 ml de metanol se
25 hidrógeno sobre níquel de Raney (25°C, 1 bar H₂) durante 2.5 h. El

catalizador se separó por filtración y el filtrado se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de etanol/éter de diisopropilo para dar 1.32 g (22%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 216-218°C).

SS. 2,6-Dibromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol

A una solución de 1.0 g (3.9 mmol) de 6-bromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 25 ml de dicloroetano se agregaron 5 g de gel de sílice y 0.94 g (5.3 mmol) de N-bromosuccinimida. Después de 2.5 h a 85°C, la mezcla se entibió y se filtró. El filtrado se extrajo con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso del acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.745 g (57%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 235-236°C).

TT. 6-Bromo-2-(N,N-dimetilamino)-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol

A una solución de 3.0 g (11.7 mmol) de 6-bromo-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 75 ml de dicloroetano se agregaron 25 g de gel de sílice y 2.5 g (14.1 mmol) de N-bromosuccinimida. Después de 3 h a 85°C, la mezcla se entibió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano. Una solución de

95
02

10 ml de dimetilamina en 20 ml de tetrahidrofurano se agregó lentamente y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta $\frac{1}{4}$ de su volumen y se dividió entre carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó,
5 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo produjo 1.6 g (46%) del compuesto principal como un sólido de color anaranjado (m.p. 206-207°C).

10 **UU. 4-Amino-6-bromo-2-(N,N-dimetilamino)-1-metil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 1.0 g (3.3 mmol) de 6-bromo-2-(N,N-dimetilamino)-1-metil-4-nitro-1H-benzimidazol en 25 ml de metanol y 8 ml de ácido acético se agregaron 0.85 g (15.2 mmol) de polvo de
15 hierro a 65°C. Después de 2 h, los sólidos se separaron por filtración y se enjuagaron con diclorometano. El filtrado se extrajo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo y cristalización a partir de éter
20 de dietilo produjo 0.22 g (22%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 137°C).

VV. 6-Bromo-1,2-dimetil-4-(2-metil-benzilamino)-1H-benzimidazol

25 A una solución de 0.9 ml (6.4 mmol) de cloruro de 2-metil-

96
93

benzilo en 20 ml de acetona se agregaron 1.1 g (6.6 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla se agitó 1.5 h a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y 1.5 g (4.4 mmol) de 4-amino-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 1.3 g (9.4 mmol) de carbonato de potasio se agregaron al filtrado. Después de 3h a reflujo, la mezcla se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (30:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/*n*-heptano produjo 1.28 g (61%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 128-129°C).

WW. 6-Bromo-4-(2,4-dimetil-furan-3-il-metilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 1.95 g (4.6 mmol) de periodinano de Dess-Martin en 10 ml de diclorometano y 0.5 ml de piridina se agregó gota a gota una solución de 0.5 g (4.0 mmol) de (2,4-dimetil-furan-3-il)-metanol en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 30 min, se agregaron agua y 1 ml de sulfito de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se filtró a través de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (9:1) para dejar un aceite incoloro después de la evaporación. El producto crudo se disolvió en 10 ml de metanol y 0.5 ml de ácido acético. Después de la adición de

97
9/16
JA

0.48 g (2 mmol) de 4-amino-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol, se agregaron 0.3 g (4.8 mmol) de cianoborohidruro de sodio en tres porciones durante un periodo de 2.5 h. Después de 2 h, se agregó carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y la mezcla se
5 extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo y cristalización a partir de acetato de etilo/*n*-heptano produjo 0.45 g (65%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p.
10 207-208°C).

**XX. 6-Bromo-4-(2-hidroximetil-6-metil-benzilamino)-
1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol**

A una solución de 0.8 g (5.4 mmol) de 7-metil-3*H*-
15 isobenzofuran-1-ona en 15 ml de tolueno seco se agregaron lentamente 4.3 ml (6.5 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (1.5M en tolueno) a -78°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 1 ml de metanol y se permitió calentar a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre tartrato sódico de potasio
20 acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El aceite así obtenido se disolvió en 20 ml de metanol y 1 ml de ácido acético. Después de la adición de cianoborohidruro de sodio en exceso, la mezcla se agitó 4 h a 45°C. La mezcla se dividió entre agua y
25 diclorometano y se neutralizó con 6N de hidróxido de sodio acuoso.

98
95

La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo y cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo
5 0.35 g (24%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 215-216°C).

YY. 6-Bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol

10 Una suspensión de 1.25 g (4.88 mmol) de 4-amino-6-bromo-2-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol, 0.86 g (5.12 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo, 1.35 g (9.76 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en 15 ml de acetonitrilo se calentó hasta 70°C. Después de 6 h, la mezcla de
15 reacción se vació en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:3) y cristalización de éter de diisopropilo produjo 0.54 g (29%)
20 del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 206-208°C).

ZZ. 6-Bromo-2-(N,N-dimetilamino)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metil-1H-benzimidazol

A una solución de 0.46 g (1.7 mmol) de 4-amino-6-bromo-
25 2-(N,N-dimetilamino)-1-metil-1H-benzimidazol y 0.3 g (2.2 mmol) de

998
96

2,6-dimetil-benzaldehído en 10 ml de diclorometano y 2.5 ml de ácido acético se agregaron 0.6 g (2.8 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 1 h a temperatura ambiente, el carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado se agregó y se continuó la
5 agitación durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo y cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.46 g (70%) del compuesto principal como un sólido incoloro
10 (m.p. 157-158°C).

AAA. 1-Benziloximetil-6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 7.6 g (22 mmol) de 4-amino-1-
15 benziloximetil-6-bromo-2-metil-1*H*-benzimidazol y 3.56 g (23.0 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo en 140 ml de acetonitrilo se agregaron 3.5 g (32.7 mmol) de carbonato de sodio y 0.66 g (4.4 mmol) de yoduro de sodio. Después de 3.5 h a reflujo, la mezcla de reacción se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se
20 separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (2:3) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 6.8 g (64%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 147-
25 147°C).

100
97

II. Productos finales de la fórmula 1

1. 4-(2-Etil-6-metil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

5 A una solución de 2.0 g (9.1 mmol) de 4-hidroxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo y 1.7 g (10.1 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo en 56 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron lentamente 0.7 g (17.5 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral. Después de 1 h, se agregó una
10 cantidad adicional de 0.3 g (1.8 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se hidrolizó cuidadosamente con cloruro de amoníaco acuoso saturado y se dividió entre di-clorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo
15 mediante cristalización a partir de agua /acetona produjo 2.7 g (84%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 157°C).

2. 4-(2-Etil-6-metil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico

20 A una suspensión de 2.6 g (7.4 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato en 75 ml de dioxano se agregaron 15 ml de N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 3 h a 80°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 7 mediante la adición de 6N de ácido hidroclicórico.
25 Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó

101
08

hasta la sequía y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (4:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de éter de dietilo para dar 2.67 g (cantidad) del compuesto principal (producto crudo, contuvo gel de sílice) que se utilizó sin purificación ulterior para la siguiente etapa.

3. 4-(2,6-Dimetil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

10 A una solución de 3.6 g (16.4 mmol) de 4-hidroxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo y 2.8 g (18.1 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo en 100 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron lentamente 1.3 g (32.5 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) durante un periodo de 2 h. Después
15 de completar la reacción, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con cloruro de amoníaco acuoso saturado y se diluyó con 500 ml de agua. El precipitado se recolectó, se enjuagó concienzudamente con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar 4.04 g (73%) del compuesto principal (m.p. 165-169°C).

20

4. 4-(2,6-Dimetil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 3.5 g (10.3 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo en 100
25 ml de dioxano se agregaron 20 ml de 2 N de hidróxido de sodio

102
99

acuoso. Después de 2 h a 80°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 7 mediante adición de 6N de ácido hidroclicrico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (4:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter de dietilo para dar 2.33 g (70%) del compuesto principal (m.p. 285-286°C).

5. **4-Benziloxi-6-hidroxi metil-1,2-dimetil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 0.7 g (18.4 mmol) de hidruro de aluminio de litio en 40 ml de tetrahidrofurano se agregó lentamente una solución de 3 g (9.7 mmol) de 4-benziloxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se hidrolizó cuidadosamente con 0.13 ml de agua, 0.25 ml de 6N de hidróxido de potasio acuoso y 0.13 ml de agua. El sulfato de magnesio anhidro se agregó y la mezcla se agitó 1 h. Después de la filtración de la suspensión a través de celita, el filtrado se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de acetona para producir 1.99 g (74%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 213-214°C).

6. **4-Benziloxi-6-metoxi metil-1,2-dimetil-1H-benzimidazol**

A una solución de 1.5 g (5.3 mmol) de 4-benziloxi-6-

103
100

hidroximetil-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 12 ml de N,N-dimetilformamida se agregó lentamente 0.4 g (10 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) y la mezcla se calentó hasta 50°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta –
5 10°C y se agregaron 0.4 ml (6.4 mmol) de yoduro de metil durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó 3 h y después se hidrolizó cuidadosamente con cloruro de amoniaco acuoso saturado. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La
10 purificación del residuo mediante cristalización a partir de éter de petróleo ligero produjo 1.25 g (80%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 113°C).

7. 4-Benziloxi-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-
15 dimetil-1*H*-benzimidazol

A una solución de 3.0 g (9.1 mmol) de 4-benziloxi-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 100 ml de dimetilamina (3.2M en tetrahidrofurano) se agregaron 0.3 g (1.3 mmol) de acetato de paladio (II) y 1.4 g (5.3 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se
20 transfirió a una autoclave y se carboniló (6 bar de presión de monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante
25 cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de

Log
101

etilo produjo 2.3 g (78%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 159-160°C).

8. **6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 0.35 g (1.5 mmol) de 6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-4-hidroxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol y 0.32 g (3 mmol) de carbonato de sodio en 5 ml de acetona se agregaron 0.5 g (3 mmol) de cloruro de 2-etil-6-metil-benzilo y la mezcla se agitó 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre un sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo produjo 0.38 g (68%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 161-162°C).

9. **6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 1.0 g (3.08 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benziloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 40 ml de diclorometano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.7 g (5.3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dividió entre 2N de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó

105
102

sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) dio un aceite que se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ligero para producir 1.0 g (91%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 180°C).

10. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

10 A una suspensión de 0.5 g (2.1 mmol) de 6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-4-hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 1.1 g (8.3 mmol) de 1,2-epoxiindano en 5.3 ml de metanol y 1.3 ml de agua se agregaron 0.6 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 30 min. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y
15 agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) dio un aceite que se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.27 g (2.1 mmol) de dihidrato de ácido
20 oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona para producir 0.64 g (65%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 144-145°C).

11. Oxalato de 4[(1*S*,2*S*)-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi]-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-
25

benzimidazol

A una suspensión de 0.5 g (2.1 mmol) de 6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-4-hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 0.75 g (5.7 mmol) de (1*R*,2*S*)-epoxiindano en 5 ml de etanol y 1.25 ml de
5 agua se agregaron 0.6 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 48 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de
10 diclorometano:metanol (13:1) dio un aceite que se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.12 g (1 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona y dietiléter para producir 0.14 g (14%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 126-127°C, 92%).

15

12. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-metoxi-1-Indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 0.57 g (1.56 mmol) de 4-(*Trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 5 ml de N,N-dimetilformamida se
20 agregaron lentamente 0.15 g (2.3 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) a 0°C. Después de 5 min, se agregaron 0.13 ml (2 mmol) de yoduro de metilo y la agitación continuó durante
25 40 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidrolizó

197
104

cuidadosamente con 1 ml de 1N de amoníaco acuoso y se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3:1) dio un aceite que se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.19 g (1.6 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona y éter de dietilo para producir 0.51 g (70%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 126-127°C).

10

13. 4-[*trans*-2,3-dihidro-2-(metoximetilcarboniloxi)-1-indeniloxi]-6-(N,N-dimetilamino-carbonil-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una solución de 0.2 ml (1.9 mmol) de ácido metoxiacético en 4 ml de tetrahidrofurano se agregaron 0.3 g (1.9 mmol) de N,N-carbonildiimidazol. Después de 15 min, se agregaron 0.4 g (1.1 mmol) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol y 0.3 ml (2 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y la agitación continuó durante 1 h. La mezcla se dividió entre diclorometano y cloruro de amoníaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.5:0.5) y la cristalización a partir de 2-propanol/éter de dietilo/n-heptano produjo 0.47 g (97%) del

25

198
105

compuesto principal como un sólido (m.p. 140°C).

14. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-6-metoximetil-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

5 A una suspensión de 0.8 g (3.9 mmol) de 4-hidroxi-6-metoximetil-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 1.03 g (7.8 mmol) de 1,2-epoxiindano en 9.5 ml de metanol y 2.5 ml de agua se agregaron 1.08 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 4 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y cloruro de amoniaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (20:1) dio un aceite que se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.51 g (4 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona para producir 0.72 g (42%) del compuesto principal como un sólido incoloro (pureza: 93%).

10

15

15. 4-(*Trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

20

 A una suspensión de 5.0 g (21.4 mmol) de 4-hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo y 5.65 g (42.8 mmol) de 1,2-epoxiindano en 48 ml de etanol y 12 ml de agua se agregaron 6 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 4 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y cloruro de

25

amoniaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de etanol/éter de dietilo produjo 5.66 g (72%) del compuesto principal que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

16. 4-(*Trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 5.6 g (15.3 mmol) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato en 50 ml de dioxano se agregaron 10 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 2.5 h a 80°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N de ácido hidroclicórico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (4:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano para dar 5.3 g (cantidad) del compuesto principal (m.p. 306°C).

17. 4-(*Trans*-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato

A una suspensión de 1.17 g (5.0 mmol) de 4-hidroxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo y 2.47 g (10 mmol) de 2-bromo-5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol en 20 ml de etanol y 5 ml

116
107

de agua se agregaron 4.14 g (30 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó hasta 50°C. Después de 2 h, se agregó una cantidad adicional de 1 g (4 mmol) de 2-bromo-5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol y 2 g (14.5 mmol) de carbonato de potasio y la agitación
5 continuó por 5 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:3) produjo 0.52 g
10 (26%) del compuesto principal que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

18. 4-(*Trans*-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

15 A una suspensión de 0.51 g (1.27 mmol) de 4-(*trans*-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato en 13 ml de dioxano se agregaron 2.5 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 4 h a 80°C, la mezcla de
reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N
20 de ácido hidroclicórico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (4:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de *n*-heptano para dar 0.63 g del compuesto principal (contuvo gel de sílice), el cual
25 se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

19. Oxalato de 4-(*trans*-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

5 A una suspensión de 0.63 g ('1.27 mmol', contuvo gel de sílice) de 4-(*trans*-5-cloro-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-ácido carboxílico en 14 ml de diclorometano y 7 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.6 g (1.9 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-
10 uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dividió entre 2N de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de
15 diclorometano:metanol (13:1). Las fracciones de producto se evaporaron y el residuo se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.27 g (2.1 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. Después del enfriamiento, el precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona para producir 0.42 g del compuesto principal
20 como un sólido incoloro (m.p. 158-159°C).

20. 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-4,7-dimetil-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

 A una suspensión de 1.17 g (5.0 mmol) de 4-hidroxi-1,2-
25 dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo y 2.41 g (10 mmol) de

2-bromo-2,3-dihidro-4,7-dimetil-1*H*-inden-1-ol en 20 ml de etanol y 5 ml de agua se agregaron 4.14 g (30 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se calentó hasta 50°C. Después de 1 h, se agregó una cantidad adicional de 2.41 g (10 mmol) de 2-bromo-2,3-dihidro-4,7-dimetil-1*H*-inden-1-ol y 1.4 g (10 mmol) de carbonato de potasio y la agitación se continuó 1 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y cloruro de amoníaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:3) y cristalización a partir de acetato de etilo/*n*-heptano produjo 0.85 g (43%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 184°C).

15 **21. 4-(*Trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-4,7-dimetil-1-Indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico**

A una suspensión de 0.8 g (2 mmol) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-4,7-dimetil-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato en 20 ml de dioxano se agregaron 4 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 4 h a 80°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de ácido hidroclicórico al 10%. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (4:1). La evaporación del solvente dejó 0.87 g del compuesto principal (contuvo

gel de sílice) como un sólido, el cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

22. 4-(*Trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-4,7-dimetil-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 0.7 g ('1.8 mmol', contuvo gel de sílice) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-4,7-dimetil-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de clorometano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.8 g (2.5 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 30 min, se agregaron 2 ml (10 mmol) de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se dividió entre 2N de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1). La cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.72 g del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 134°C).

23. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-1,2-dimetil-6-[(1-pirrolidino)carbonil]-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.0 g (2.96 mmol) de 4-(*trans*-2,3-

114
111

dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido
carboxílico en 20 ml de diclorometano y 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona
se agregaron 1.45 g (4.5 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-
benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la mezcla se
5 calentó hasta 40°C. Después de 15 min, se agregaron 0.49 ml (6
mmol) de pirrolidina a temperatura ambiente. Después de 2 h, la
mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amoníaco acuoso
saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó
10 mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de
diclorometano:metanol (13:1). El aceite así obtenido se disolvió en
acetona y se trató con una solución de 0.38 g (3 mmol) de dihidrato
de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó
con acetona y éter de dietilo para producir 1.06 g (74%) del
15 compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 124°C).

**24. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-
indeniloxi)-6-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino-carbonil]-1,2-dimetil-
1*H*-benzimidazol**

20 A una suspensión de 1.0 g (2.96 mmol) de 4-(*trans*-2,3-
dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido
carboxílico en 20 ml de diclorometano y 10 ml de 1-metil-2-
pirrolidinona se agregaron 1.45 g (4.5 mmol) de tetrafluoroborato de
O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la
25 mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 15 min, se agregaron 0.54

145
112

g (6 mmol) de N-(2-metoxietil)-N-metil-amina a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amoniaco acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El
5 residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1). Las fracciones de producto se evaporaron y el residuo se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.19 g (1.5 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con
10 acetona y éter de dietilo para producir 0.55 g (38%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 141°C).

25. Oxalato de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-Indeniloxi)-1,2-dimetil-6-[(1-piperidino)carbonil]-1*H*-benzimidazol

15 A una suspensión de 1.3 g (3.84 mmol) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 25 ml de diclorometano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.85 g (5.76 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-
20 uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 15 min, se agregaron 0.64 ml (7.7. mmol) de piperidina a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dividió entre cloruro de amoniaco acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
25 evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna

en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1). El residuo así obtenido se disolvió en acetona y se trató con una solución de 0.25 g (2 mmol) de dihidrato de ácido oxálico en acetona. El precipitado se recolectó y se enjuagó con acetona y éter de dietilo para producir 0.95 g (50%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 115-116°C).

26. 6-(Ciclopropilaminocarbonil)-4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilo)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 1.0 g (2.96 mmol) de 4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilo)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de diclorometano y 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se agregaron 1.45 g (4.5 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 1 h, se agregaron 0.45 ml (6.5 mmol) de ciclopropilamina a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dividió entre 2*N* de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cristalización a partir de acetato de etilo/metanol/*n*-heptano para producir 0.78 g (70%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 148-149°C).

27. 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

114

Se disolvió 1.0 g (2.7 mmol) de 6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 15 ml de etanol y 2.5 ml de trietilamina y se transfirió a una autoclave. Después de la adición de 0.1 g (0.45 mmol) de acetato de paladio (II) y 0.33 g (1.25 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla de reacción se carboniló (5 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color naranja, el cual se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ligero produjo 0.8 g (81%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 171-173°C).

28. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

8.8 g (24.6 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol se disolvieron en 130 ml de etanol y 21.3 ml de trietilamina y se transfirieron a una autoclave. Después de la adición de 0.8 g (3.6 mmol) de acetato de paladio (II) y 3.2 g (12.2 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla de reacción se entibió, se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color naranja, el cual se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice

mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo produjeron 6.18 g (72%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 190°C).

5 **29. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo**

3.4 g (8.45 mmol) de 6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol se disolvieron en 80 ml de etanol y 10 ml de trietilamina y se transfirieron a una autoclave. Después de la adición de 0.28 g (1.3 mmol) de acetato de paladio (II) y 1.1 g (4.2 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla de reacción se carboniló (6barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en 250 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (3:7) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 2.2 g (66%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 106-107°C).

20

30. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

2.5 g (6.43 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol se disolvieron en 60 ml de etanol y 7 ml de trietilamina y se transfirieron a una autoclave.

25

LA
116

Después de la adición de 0.22 g (0.96 mmol) de acetato de paladio (II) y 0.84 g (3.2 mmol) de trifenilfosfina, la mezcla de reacción se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 110°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en 250 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 1.84 g (81%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 134-135°C).

31. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 5.0 g (13.7 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 80 ml de dioxano se agregaron 50 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 2 h a 100°C, la mezcla de reacción se entibió, se vació en 50 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N de ácido hidroclicórico. El precipitado grueso se recolecta. Se enjuaga y se recristaliza a partir de etanol para dar 3.7 g (81%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 312-314°C).

32. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 5.0 g (14.2 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 50 ml de dioxano se agregaron 20 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 16 h a 100°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 7 mediante adición de 6N de ácido hidroclicrico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (13:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetona para dar 4.15 g (90%) del compuesto principal (m.p. 315-318°C).

33. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*h*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 1.6 g (4.04 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 30 ml de dioxano se agregaron 16 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 2 h a 100°C, la mezcla de reacción se entibió, se vació en 30 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N de ácido hidroclicrico. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua y etanol y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar 1.06 g (71%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 275-278°C).

34. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

171
118

A una suspensión de 1.3 g (3.4 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 25 ml de dioxano se agregaron 13 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 3 h a 100°C, la mezcla de reacción se entibió, se vació en 75 ml de agua y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N de ácido hidrocórico. El precipitado se recolectó, se enjuagó con agua, etanol y éter de diisopropilo para dar 0.96 g (80%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 269-272°C).

10

35. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-6-(2-hidroxi-*etil*-aminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

Una suspensión de 1.0 g (2.74 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 10 ml de 2-aminoetanol se calentó a 110°C durante 30 h. La mezcla de reacción se entibió, se diluyó con cloruro de amoníaco acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo/ éter de dietilo produjo 0.72 g (69%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 200-201°C).

20

36. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(2-hidroxi-*etil*-aminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

Una suspensión de 1.0 g (2.85 mmol) de 4-(2,6-dimetil-

25

10 **37. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(2-hidroxietyl-aminocarbonil)-2-metoximetil-1-metil-1*H*-benzimidazol**

38. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida

123
120

A una suspensión de 1.0 g (2.96 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.54 g (3.26 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 5 1 h, 10 ml de amoniaco metanólico saturado se agregaron y la agitación se continuó durante 1 h. Se agregaron 25 ml de cloruro de amoniaco acuoso saturado y 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante 10 cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.8:0.2) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.8 g (80%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 240-241°C).

15 **39. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxamida**

A una suspensión de 1.2 g (3.7 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.7 20 g (4.3 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 1 h, se burbujeó gas de amoniaco a través del matraz durante 1 h. La mezcla se dividió entonces entre diclorometano y 2N de hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante 25 cristalización a partir de acetato de etilo produjo 0.4 g (34%) del

124
121

compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 272°C).

40. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-6-(pirrolidinocarbonil)-1*H*-benzimidazol

5 A una suspensión de 1.0 g (2.96 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.54 g (3.26 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol.. Después de 2 h, se agregaron 0.63 g (3.26 mmol) de pirrolidina y se continuó la agitación.

10 Después de 1 h, se agregaron 20 ml de cloruro de amoniaco acuoso saturado y 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de

15 tolueno:dioxano:metanol (6:3.9:0.1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.91 g (79%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 126°C).

41. 4-(2-Etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-6-(morfolinocarbonil)-1*H*-benzimidazol

20 A una suspensión de 1.5 g (4.44 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.48 g (8.88 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol y la mezcla

25 se calentó hasta 60°C. Después de 1 h, se agregaron 1.94 g (22.2

135
122

mmol) de morfolina y la mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 1 h. La mezcla se vació entonces en 100 ml de agua y 20 ml de carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3:9.0:0.1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo/n-heptano produjeron 1.6 g (89%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 229-231°C).

10

42. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 0.9 g (2.44 mmol) de 4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.8 g (4.9 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 1h, 5 ml (5 mmol) de dimetilamina (5M de tetrahidrofurano se agregaron y la agitación continuó por 4 h. La mezcla se vació en 60 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3:9:0.1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo/n-heptano produjeron 0.88 g (91%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 154°C).

25

43. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 0.5 g (1.4 mmol) de 4-(2,6-dimetil-
5 benzilamino)-2-metoximetil-1-metil-1H-benzimidazol-6-ácido
carboxílico en 8 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de N,N-
dimetilformamida se agregaron 0.46 g (2.8 mmol) de N,N'-
carbonildiimidazol y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 5 min.
Después de 1 h a temperatura ambiente, se agregaron 3 ml (15 mmol)
10 de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) y la agitación continuó por 1
h. La mezcla se vació en 40 ml de agua y se extrajo con
diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se
secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación
del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice
15 mediante uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.8:0.2) y la
cristalización a partir de éter de diisopropilo produjeron 0.49 g (92%)
del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 156-157°C).

**44. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-
20 benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol**

A una solución de 9.5 g (25.5 mmol) de 6-bromo-4-(2-etil-
6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 225 ml de
dimetilamina (3.2M en tetrahidrofurano) se agregaron 0.85 g (2.55
mmol) de acetato de paladio (II) y 4 g (15.3 mmol) de trifenilfosfina.
25 La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de

127
124

presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en 400 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación
5 del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:3) y la cristalización a partir de ebullición de acetato de etilo produjeron 5.8 g (76%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 152-153°C).

10 **45. Hidrocloruro de 6-(N,N-dimetilaminocarbonil-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1-metil-1*H*-benzimidazol**

A una solución de 2.0 g (5.6 mmol) de 6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1-metil-1*H*-benzimidazol en 30 ml de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) se agregaron 0.2 g (0.9 mmol) de acetato de
15 paladio (II) y 0.7 g (2.7 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 110°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de
20 magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo se logró mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso primero de diclorometano:metanol (13:1), después de acetato de etilo. Las fracciones de producto se evaporaron y trataron con cloruro de hidrógeno saturado en éter de dietilo para dar 0.3 g (14%) del
25 compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 183-184°C).

128
15

46. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una solución de 0.86 g (2.4 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 30 ml de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) se agregaron 80 mg de (0.36 mmol) de acetato de paladio (II) y 250 mg (0.96 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (5.5 barios de presión por monóxido de carbono, 110°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se evaporó y se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (20:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.4 g (48%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 142-143°C).

47. 6-(1-Azetidinocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.1 g (3.4 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de diclorometano y 5 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.2 g (3.74 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 1 h, se agregó una solución de 0.36 g (3.74 mmol) de

129
180

hidrocloruro de azetidina en 1.14 g (11.2 mmol) de trietilamina. Después de 45 min, la mezcla de reacción se vació en 120 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.6:0.4). La cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 0.46 g (37%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 193-195°C).

10 **48. Oxalato de 1-benziloximetil-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol**

A una solución de 6.5 g (13.6 mmol) de 1-benziloximetil-6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol en 44 ml de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) se agregaron 0.3 g (1.36 mmol) de acetato de paladio (II) y 2.1 g (8.1 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) dio 3.1 g de un aceite amarillo, el cual se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y se trató con una solución de 0.8 g (6.4 mmol) de

120
129

dihidrato de ácido oxálico en 5 ml de acetonitrilo. El precipitado se recolectó y se enjuagó con éter de dietilo para producir 1.34 g (18%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 168-169°C).

5 **49. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol**

0.7 g (1.25 mmol) de oxalato de 1-benziloximetil-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol se dividieron entre diclorometano y carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se evaporó. El residuo se disolvió en 15 ml de metanol y se hidrógeno sobre 0.3 g de Pd/C al 10% (70°C, 1 bar H₂) durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice
10 mediante uso primero de diclorometano:metanol (13:1), después de acetato de etilo:triethylamina (9:1). La cristalización a partir de éter de diisopropilo produjo 0.1 g (23%) del compuesto principal como un sólido (m.p. 228-230°C).
15

20 **50. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-metoxycarbonilamino-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol**

A una suspensión de 0.38 g (1.63 mmol) de 4-amino-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 0.37 g (1.71
25 mmol) de cloruro de 2-metoxycarbonilamino-6-metil-benzilo en 20 ml

de acetona se agregaron 0.35 g (3.26 mmol) de carbonato de sodio y 25 mg (0.16 mmol) de yoduro de sodio. Después de 3 h de agitación continua a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en 80 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.8:0.2) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjeron 0.37 g (55%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 193-195°C).

10

51. 4-(*trans*-2,3-Dihidro-2-hidroxi-1-Indenilamino)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 0.6 g (2.6 mmol) de 4-amino-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y 1 g (7.7 mmol) de 1,2-epoxiindano en 10 ml de dioxano y 2 ml de agua se agregó una gota de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 6 h. Después de entibiarse, la mezcla se vació en 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3:1) y la cristalización a partir de éter de diisopropilo produjeron 0.72 g (77%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 219-221°C).

25

132
129

52. 4-Benziloxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

A una solución de 15.0 g (45.3 mmol) de 4-benziloxi-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 200 ml de etanol y 50 ml de
5 trietilamina se agregaron 1.53 g (6.8 mmol) de acetato de paladio (II) y 5.35 g (20.4 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (10 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 18 h. La mezcla de reacción se entibió, se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica
10 se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante cristalización a partir de acetato de etilo/*n*-heptano y carbón vegetal activado produjo 12.3 g (84%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 152°C).

15

53. 4-Benziloxi-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

A una solución de 27.0 g (81 mmol) de 4-benziloxi-6-bromo-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 340 ml de metanol y 90 ml de
20 trietilamina se agregaron 2.7 g (12 mmol) de acetato de paladio (II) y 9.6 g (37 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (10 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente
25 y se trató con carbón vegetal activado. Después de la filtración, el

123
130

filtrado se evaporó para dejar un sólido café oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de diclorometano:metanol (30:1) para producir 15.6 g (62%) del compuesto principal como un sólido gris (m.p. 166°C).

5

54. 6-(1-Aziridinilcarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.0 g (3.1 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de tetrahidrofuran y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.9 g (5.6 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 2 h a 60°C, la solución se enfrió hasta 30°C y se agregaron 1.5 ml (29 mmol) de aziridina en tres porciones durante un periodo de 1.5 h. Se agregaron 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice, mediante uso de acetato de etilo y cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.92 g (86%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 201-202°C).

20

55. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-6-(N-metilaminocarbonil)-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.0 g (3.1 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml

25

de tetrahidrofurano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.9 g (5.6 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 1.5 h a 60°C, la solución se entibió hasta 40°C y se agregaron 3.05 ml (6.1 mmol) de metilamina (2M en tetrahidrofurano). Después de 30 min, el cloruro de amoniaco acuoso saturado se agregó y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo produjo 1.0 g (96%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 252-253°C).

10

56. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(N-2-hidroxi-etil-N-metilaminocarbonil)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.0 g (3.1 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 45 ml de diclorometano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.9 g (5.9 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de 1 h, se agregaron 0.6 ml (8.0 mmol) de 2-(metilamino)etanol a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se dividió entre 6N de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1). La cristalización, a partir de acetona/éter de dietilo produjo 0.77 g (65%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p.

20

25

177-178°C).

57. Hidrazida de 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

5 A una suspensión de 1.0 g (3.1 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.9 g (5.6 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 1.5 h a 60°C, la solución se entibió hasta 40°C y se agregaron 0.3 ml (9.4 mmol) de
10 hidracina. Después de 1 h, el precipitado se recolectó y se recristalizó a partir de 2-propanol para producir 0.88 g (85%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 277-278°C).

58. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-hidroxi-metil-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 0.8 g (21 mmol) de hidruro de aluminio de litio en 40 ml de tetrahidrofurano seco se agregó lentamente una solución de 4.0 g (11.4 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 20
20 ml de tetrahidrofurano seco a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se agregó una cantidad adicional de 0.4 g (10.5 mmol) de hidruro de aluminio de litio y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se hidrolizó cuidadosamente con 0.3 ml de agua, 0.6N de hidróxido de potasio
25 acuoso y 0.3 ml de agua. Se agregó sulfato de magnesio anhidro, la

suspensión se filtró a través de celita y se enjuagó con diclorometano en ebullición. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (20:1). La
5 evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo/n-heptano para dar 1.4 g (40%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 245-246°C).

59. 2-Ciclopropil-4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico
10

A una suspensión de 1.5 g (5.8 mmol) de 2-ciclopropil-4-hidroxi-1-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo y 1.5 g (11.5 mmol) de 1,2-epoxiindano en 18 ml de etanol y 5 ml de agua se agregaron 1.6 ml de trietilamina y la mezcla se calentó hasta 50°C
15 durante 4 h. La solución enfriada se dividió entre diclorometano y cloruro de amoníaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) y la cristalización
20 a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.8 g de un sólido, el cual se suspendió en 20 ml de idoxano y 4 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 3 h a 80°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 6 mediante adición de 6N de ácido hidroclicórico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la
25 mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una

137
134

columna y se levigó con diclorometano:metanol (10:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter de dietilo para dar 0.68 g (32%) del compuesto principal (m.p. 132-134°C).

5

60. 2-Ciclopropil-4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-1-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 0.67 g (1.8 mmol) de 2-ciclopropil-4-(*trans*-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-1-metil-1*h*-benzimidazol-6-
10 ácido carboxílico en 30 ml de diclorometano y 7 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 1.0 g (3.1 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y la
mezcla se calentó hasta 40°C. después de 1 h, se agregaron 2.3 ml
(11.4 mmol) de dimetilamina (5M en tetrahidrofurano) a temperatura
15 ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dividió entre 2N de hidróxido de sodio acuoso y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) para producir
20 0.63 g (87%) de una espuma incolora.

61. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-1,2-dimetil-4-(2-metil-benzilamino)-1*H*-benzimidazol

A una solución de 1.2 g (3.5 mmol) de 6-bromo-1,2-
25 dimetil-4-(2-metil-benzilamino)-1*h*-benzimidazol en 55 ml de

138
135

dimetilamina (5M en tetrahydrofurano) se agregaron 0.24 g (0.3 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (5 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió y se
5 filtró. El filtrado se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de tolueno:dioxano:metanol (6:3.9:0.1) y se la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano
10 produjeron 0.37 g (31%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 158-159°C).

62. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,4-dimetil-furan-3-il-metilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

15 A una solución de 0.4 g (1.15 mmol) de 6-bromo-4-(2,4-dimetil-furan-3-il-metilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol en 20 ml de dimetilamina (2M en tetrahydrofurano) se agregaron 40 mg (0.17 mmol) de acetato de paladio (II) y 0.12 g (0.46 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló
20 (6 barios de presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió y se filtró. El filtrado se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante
25 uso de diclorometano:metanol (20:1) y la cristalización a partir de

139
130

acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.1 g (26%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 163-164°C).

63. Dimetilamida de 7-(2,6-dimetil-benzilamino)-2,3-dimetil-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico

Una suspensión de 0.5 g (1.86 mmol) de dimetilamida de 7-amino-2,3-dimetil-3H-benzimidazol-5-ácido sulfónico y 0.3 g (1.96 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo se agitó a temperatura ambiente y se agregaron 0.08 g (2.05 mmol) de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se calentó a 45°C y se agregó una cantidad adicional de 0.3 g (1.96 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo y 0.13 g (3.25 mmol) de hidruro de sodio en dos porciones durante un periodo de 1.5 h. La mezcla se agitó durante 16 h a 40°C, se entibió y se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (75:25) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.35 g (49%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 237-238°C).

64. 1-Benziloximetil-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

A una solución de 6.5 g (14.2 mmol) de 1-benziloximetil-6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol en 125 ml

146
37

de etanol y 25 ml de trietilamina se agregaron 1.0 g (1.36 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió y se
5 filtró. El filtrado se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano
10 produjeron 5.3 g (82%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 155-156°C).

65. 1-Benziloximetil-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico

15 A una suspensión de 5.0 g (10.9 mmol) de 1-benziloximetil-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo en 30 ml de dioxano se agregaron 15 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 2 h a 90°C, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 7 mediante adición de 6N
20 de ácido hidroclicórico. Después de la adición de 50 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (13:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de éter de dietilo para dar 4.36 g del compuesto principal, el cual se
25 utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

14
130

66. 1-benziloximetil-6-(*N,N*-dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol

A una suspensión de 3.0 g (7 mmol, producto crudo) de 1-
5 benziloximetil-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-
ácido carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de *N,N*-
dimetilformamida se agregaron 1.97 g (12.2 mmol) de *N,N'*-
carbonildiimidazol. Después de 2 h a 60°C, la solución se entibió
hasta 40°C y se agregaron 5.0 ml (25 mmol) de dimetilamina (5M en
10 tetrahidrofurano). Después de 30 min, se agregó cloruro de amoníaco
acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa
orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de
columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de
15 petróleo ligero (75:25) produjeron 2.68 g (84%) del compuesto
principal como una espuma incolora (m.p. 55-56°C).

67. 6-(*N,N*-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-benzimidazol

20 Una suspensión de 2.4 g (7.1 mmol) de 1-benziloximetil-6-
(*N,N*-dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1*H*-
benzimidazol, 4.5 g (71 mmol) de formato de amoníaco y 0.5 g de
paladio en carbón vegetal (10%) en 50 ml de etanol se calentó a
reflujo. Después de 2 h, la mezcla se filtró a través de celita y se
25 evaporó. El residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa

orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 1.4 g (59%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 203°C).

5

68. 1-Benziloximetil-6-(N-metilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 1.3 g (3 mmol, producto crudo) de 1-benziloximetil-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 20 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de N,N-dimetilformamida se agregaron 0.8 g (4.9 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol. Después de 2.5 h a 60°C, la solución se entibió hasta 40°C y se agregaron 5.0 ml (10 mmol) de metilamina (2M en tetrahidrofurano). Después de 1 h, se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.91 g (71%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 215-216°C).

20

69. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(N-metilaminocarbonil)-2-metil-1H-benzimidazol

Una suspensión de 0.85 g (1.92 mmol) de 1-benziloximetil-6-(N-metilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-2-metil-1H-benzimidazol, 2.5 g (40 mmol) de formato de amonio y

25

443
140

0.26 g de paladio en carbón vegetal (10%) en 45 ml de etanol, se calentó a reflujo. Después de 1.5 h, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.47 g (76%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 298°C).

70. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-hidroximetil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

A una solución de 0.45 g (1.2 mmol) de 6-bromo-4-(2-hidroximetil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol en 5 ml de dimetilamina y 15 ml de tetrahidrofurano se agregaron 0.125 g (0.18 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió y se filtró. El filtrado se dividió entre diclorometano y cloruro de amoniaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (20:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjo 0.07 g (15%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 197-198°C).

71. 6-Ciano-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-

144
141

1H-benzimidazol

Una suspensión de 6.0 g (16.8 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*h*-benzimidazol, 2.1 g (17.9 mmol) de cianuro de cinc y 1.94 g (1.68 mmol) de éster de titanio(trifenilfosfina)paladio en 50 ml de N,N-dimetilformamida desgasificado se calentó hasta 100°C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se entibió, se vació en 300 ml de cloruro de amoniaco de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (100:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo produjeron 4.56 g del compuesto principal como un sólido incoloro, el cual se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

15

72. 6-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-Il)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

Una suspensión de 0.5 g (1.64 mmol) de 6-ciano-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol y una cantidad catalítica de pentasulfuro de fósforo en 5 ml de etilenodiamina se calentó hasta 120°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se entibió y se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de éter de dietilo produjo 0.54 g (90%) del compuesto principal como un sólido

25

145
1A2

amarillo (m.p. 273-274°C).

73. 6-(4,5-Dihidro-1-metil-1H-imidazol-2-il)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

5 Una suspensión de 0.25 g (0.82 mmol) de 6-ciano-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol y una cantidad catalítica de pentasulfuro de fósforo en 2.5 ml de N-metil-etilenodiamina se calentó hasta 120°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se entibió y se dividió entre agua y diclorometano. La capa
10 orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (4:1) y cristalización a partir de éste de dietilo produjeron 0.11 g (37%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 118-119°C).

15

74. 6-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

Una suspensión de 0.5 g (1.64 mmol) de 6-ciano-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol y 0.54 g (3.9 mmol)
20 de cloruro de cinc en 5 ml de etanolamina se calentó hasta 140°C. Después de 3.5 h, la mezcla de reacción se entibió y se dividió entre cloruro de amoniaco acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de
25 columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo y

cristalización a partir de acetato de etilo/éter de dietilo produjeron 0.25 g (42%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 235°C).

5 **75. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-N-hidroxi-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida**

Una suspensión de 0.5 g (1.64 mmol) de 6-ciano-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol, 0.67 g (9.6 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina y 1.04 g (9.8 mmol) de carbonato de sodio en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se calentó hasta 110°C. después de 7 h, la mezcla de reacción se entibió y se dividió entre cloruro de amoníaco acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidrido y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) y la cristalización a partir de acetona produjeron 0.39 g (71%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 230°C).

10

15

20 **76. 6-Bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-hidroxi-2-metil-1H-benzimidazol**

A una suspensión de 4.0 g (16.5 mmol) de 4-amino-6-bromo-1-hidroxi-2-metil-1H-benzimidazol y 2.5 g (18.6 mmol) de 2,6-dimetil-benzaldehído en 80 ml de metanol se agregaron 3.1 g (49.3 mmol) de cianoborohidruro de sodio en pequeñas porciones y el pH se mantuvo a pH = 3 mediante adición gradual de cloruro de hidrógeno

25

147
144

metanólico. Después de 3 h, la mezcla de reacción se hidrolizó con carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado y se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo
5 mediante cristalización a partir de acetona produjeron 2.4 g (40%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 277°C).

77. 6-Bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metoxi-2-metil-1*H*-benzimidazol

10 A una suspensión de 0.36 g (1.0 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-hidroxi-2-metil-1*H*-benzimidazol y 0.3 g (2.2 mmol) de carbonato de potasio en 3 ml de acetona se agregaron 0.7 ml (1.12 mmol) de yoduro de metilo (1.6M en acetona). Después de 4 h, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y cloruro
15 de amoniaco acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de éter de dietilo/n-heptano produjo 0.2 g (53%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 171-172°C).

20

78. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-1-metoxi-2-metil-1*h*-benzimidazol-6-carboxilato de etilo.

A una solución de 1.5 g (4.0 mmol) de 6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metoxi-2-metil-1*H*-benzimidazol en 60 ml de
25 etanol y 3.3 ml de trietilamina, se agregaron 0.35 g (0.5 mmol) de

148
145

cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió y se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó y se dividió entre 5 diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) produjo 0.44 g (29%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 165-166°C).

10

79. 4-(2,6-Dimetilamino)-1-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico

A una suspensión de 0.43 g (1.17 mmol) de 4-(2,6-dimetilbenzilamino)-1-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo 15 en 10 ml de dioxano se agregaron 2 ml de 2N de hidróxido de sodio acuoso. Después de 8 h a 80°C y de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se entibió y el pH se ajustó a pH = 7 mediante adición de 2N de ácido hidroclicrico. Después de la adición de 25 g de gel de sílice, la mezcla se evaporó 20 hasta la sequía y el residuo se colocó en una columna y se levigó con diclorometano:metanol (13:1). La evaporación del solvente dejó un sólido, el cual se cristalizó a partir de acetona para dar 0.3 g (75%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 248-249°C).

25

80. 6-(N,N-Dimetilamino-carbonil)-4-(2,6-dimetil-

benzilamino)-1-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol

A una suspensión de 0.28 g (0.8 mmol) de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metoxi-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico en 15 ml de diclorometano y 3.5 ml de N,N-dimetilformamida se
5 agregaron 0.5 g (1.6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU). Después de 1 h a 40°C, se agregaron 2.4 ml (4.8 mmol) de dimetilamina (2M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dividió entre 2N de hidróxido de sodio acuoso y
10 diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cristalización a partir de éter de dietilo a fin de producir 0.24 g (80%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 128-129°C).

15 **81. 2-Acetoximetol-6-bromo-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metil-1H-benzimidazol**

Una suspensión de 1.0 g (3.35 mmol) de 2-acetoximetil-4-amino-6-bromo-1-metil-1*H*-benzimidazol, 0.54 g (3.5 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo, 0.93 g (6.7 mmol) de carbonato de potasio y
20 una cantidad catalítica de yoduro de potasio en 15 ml de acetonitrilo se calentó hasta 70°C. Después de 4 h, se agregó una cantidad adicional de 0.27 g (1.75 mmol) de cloruro de 2,6-dimetil-benzilo y la agitación continuó por 2 h. La mezcla de reacción se vació en 50 ml de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó,
25 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La

150
147

purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo:éter de petróleo ligero (7:3) y la cristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano produjeron 0.58 g (42%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 188-
5 190°C).

82. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetilbenzilamino)-2-hidroximetil-1-metil-1H-benzimidazol

A una solución de 2.0 g (4.8 mmol) de 2-acetoximetil-6-bromo-4-(2,6-dimetilbenzilamino)-1-metil-1H-benzimidazol en 30 ml de dimetilamino (2M en tetrahidrofurano) se agregaron 0.67 g (0.95 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 25 h. La mezcla de reacción se
10 entibió y se filtró. El filtrado se dividió entre cloruro de amoníaco acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol y se agregó 0.1 g de carbonato de cesio. La mezcla se colocó a reflujo durante 30 min, se entibió y se evaporó.
15 La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (13:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo produjeron 0.5 g (26%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 171-172°C).

25 **83. 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-**

181
140

benzilamino)-2-hidroxi metil-1-metil-1*H*-benzimidazol

A una solución de 0.5 g (1.28 mmol) de 6-bromo-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-2-hidroxi metil-1-metil-1*H*-benzimidazol en 10 ml de dimetilamina (2M en tetrahidrofurano) y 20 ml de tetrahidrofurano se agregaron 0.03 g (0.128 mmol) de acetato de paladio(II) y 0.2 g (0.77 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (6 barios de presión por monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. La mezcla de reacción se entibió, se vació en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de acetato de etilo y la cristalización a partir de acetato de etilo/éter de diisopropilo produjeron 0.28 g (58%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 138-141°C).

15

84. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2il)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol

0.1 g (0.3 mmol) de hidracida de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1*H*-benzimidazol-6-ácido carboxílico se suspendió en 5 ml de ortopropionato de trietilo. Después de 1 h a 140°C, la mezcla de reacción se entibió y dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cristalización a partir de n-heptano produjo 0.08 g (71%) del compuesto principal como un sólido amarillo (m.p. 246-247°C).

25

182
149

85. 4-(2,6-Dimetil-benzilamino)-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2il)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol

0.5 g (1.48 mmol) de hidracida de 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-ácido carboxílico se suspendieron en 7 ml de ortoacetato de trietilo. Después de 2 h a 140°C, la mezcla de reacción se entibió y dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de diclorometano:metanol (20:1) y la cristalización a partir de éter de dietilo produjeron 0.2 g (37%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 256-257°C).

86. 4-Benziloxi-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxilato de etilo

A una solución de 2.9 g (8.1 mmol) de 4-benziloxi-6-bromo-2-ciclopropil-1-metil-1H-benzimidazol en 100 ml de etanol y 7 ml de trietilamina se agregaron 0.6 g (0.86 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La mezcla se transfirió a una autoclave y se carboniló (10 barios de presión por monóxido de carbono, 100°C) durante 18 h. La mezcla de reacción se entibió, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. La purificación del residuo mediante

150
150

cromatografía de columna en gel de sílice mediante uso de tolueno:dioxano (10:1) y la cristalización a partir de acetato de etilo/éter de petróleo ligero produjeron 2.33 g (83%) del compuesto principal como un sólido incoloro (m.p. 120°C).

5

Los siguientes compuestos pueden obtenerse en una manera análoga mediante uso de etapas de reacción, según se describe en los ejemplos anteriores:

- a) 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-2-(N,N-dimetilamino)-
10 4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1-metil-1*H*-benzimidazol
- b) 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-2-(N,N-dimetilamino)-
4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1-metil-1*h*-benzimidazol

Utilidad Comercial

- 15 Los compuestos de la fórmula 1 y 2 y sus sales tienen valiosas propiedades farmacológicas que los hacen comercialmente útiles. En particular, exhiben notable inhibición de secreción de ácidos gástricos y una excelente acción protectora gástrica e intestinal en animales de sangre caliente, en particular, humanos. En
- 20 esta conexión, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una elevada selectividad de acción, una duración ventajosa de acción, una actividad entérica particularmente buena, la ausencia de efectos secundarios importantes y un gran rango terapéutico.

- 25 "Protección gástrica e intestinal", en esta conexión, se

154
151

entiende que significa la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales, en particular, enfermedades inflamatorias y lesiones (tales como, por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, dispepsia funcional hiperácida o relacionada con medicamentos), las cuales pueden originarse, por ejemplo, mediante

5 microorganismos (por ejemplo, *Helicobacter pylori*), toxinas bacterianas, medicamentos (por ejemplo, ciertos antiinflamatorio y antirreumáticos), químicos (por ejemplo, etanol), ácido gástrico o situaciones de tensión.

10 En sus excelentes propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención prueban sorprendentemente ser claramente superiores a los compuestos conocidos a partir de la técnica anterior en diversos modelos en los cuales se determinan propiedades antiulcerogénicas y antisecretoras. Debido a estas propiedades, los

15 compuestos de la fórmula 1 y 2 y sus sales farmacológicamente aceptables son notablemente adecuadas para uso en medicina humana y veterinaria, donde se utilizan, en particular, para el tratamiento y/o profilaxis de desórdenes del estómago y/o intestino.

Por consiguiente, un sujeto adicional de la invención son

20 los compuestos de acuerdo con la invención para utilizarse en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas.

De igual modo, la invención incluye el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de medicamentos que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las

25 enfermedades antes mencionadas.

155
152

La invención incluye además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas.

Un sujeto adicional de la invención son los medicamentos
5 que comprenden uno o más compuestos de la fórmula 1 y/o sus sales farmacológicamente aceptables.

Los medicamentos se preparan mediante procesos que se conocen *per se* y son familiares para las personas expertas en la materia. Como medicamento, los compuestos farmacológicamente
10 activos de acuerdo con la invención (=compuestos activos) se emplean ya sea como tales o, preferentemente, en combinación con auxiliares farmacéuticos adecuados o excipientes en la forma de tabletas, tabletas cubiertas, cápsulas, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones, suspensiones o soluciones,
15 encontrándose ventajosamente el contenido del compuesto activo entre 0.1 y 95% y siendo posible obtener una forma de administración farmacéutica exactamente adaptada al compuesto activo y/o al inicio deseado y/o duración de acción (por ejemplo, una forma de liberación prolongada o una forma entérica) por medio de la selección adecuada
20 de los auxiliares y excipientes.

Los auxiliares y excipientes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas se conocen por la persona experta en la materia sobre la base de su conocimiento experto. Además de solventes, agentes formadores de gel, bases de
25 supositorio, auxiliares de tableta y otros excipientes del compuesto

156
153

activo, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificadores, antiespumas, correctores de sabor, preservativos, solubilizadores, colorantes o, en particular, promotores de permeación y agentes de acomplejamiento (por ejemplo, ciclodextrinas).

5 Los compuestos activos pueden administrarse oralmente, parenteralmente o percutáneamente.

 En general, se ha demostrado ventajoso en medicina humana para administrar el(los) compuesto(s) activo(s) en el caso de administración oral en una dosis diaria de aproximadamente 0.01
10 hasta aproximadamente 20, preferentemente 0.05 hasta 5, en particular 0.1 hasta 1.5, mg/kg de peso corporal, si es adecuado, en la forma de varias, preferentemente 1 a 4, dosis individuales para lograr el resultado deseado. En el caso de un tratamiento parenteral, similar o (en particular, en el caso de la administración intravenosa de
15 los compuestos activos), como una regla, pueden utilizarse dosis inferiores. El establecimiento de la dosis óptima y la manera de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso puede llevarse a cabo mediante cualquier persona experta en la materia sobre la base de su conocimiento experto.

20 Si los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales están por utilizarse para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más constituyentes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos, por ejemplo; tranquilizantes (por
25 ejemplo, a partir del grupo de benzodiazepinas, por ejemplo,

157
15A

diazepam), espasmolíticos (por ejemplo, bietamiverina o camilofina), anticolinpergicos (por ejemplo, oxifenciclimina o fencarbamida), anestésicos locales (por ejemplo, tetracaina o procaína) y, si es adecuado, también enzimas, vitaminas o amino ácidos.

5 Para enfatizar en esta conexión se encuentra, en particular, la combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con farmacéuticos que inhiben la secreción de ácidos, tales como, por ejemplo, bloqueadores de H_2 (por ejemplo, cimetidina, Ranitidna), inhibidores de ATPasa H^+/K^+ (por ejemplo, omeprazol, pantoprazol), o además con los así llamados anticolinérgicos
10 periféricos (por ejemplo, pirenzepina, telenzepina) y con antagonistas de gastrina con el propósito de incrementar la acción principal en un aditivo o sentido super-aditivo y/o para la eliminación o disminución de efectos secundarios o además la combinación con sustancias
15 antibacterialmente activas (tales como, por ejemplo, cefaloesporinas, tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, nitroimidazoles o alternativamente sales de bismuto) para el control de *Helicobacter pylori*. Los co-componentes antibacteriales adecuados que pueden mencionarse son, por ejemplo, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina,
20 cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, imipenem, gentamicina, amicacina, eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, claritromicina, azitromicina y combinaciones de las mismas (por ejemplo, claritromicina + metronidazol).

 En vista de su excelente acción de protección gástrica e
25 intestinal, los compuestos de la fórmula 1 son adecuados para una

1586
15

combinación libre o fija con aquellos medicamentos (por ejemplo, ciertos antiinflamatorios y antirreumáticos, tales como NSAIDs), los cuales se sabe tiene una cierta potencia ulcerogénica.

5 Farmacología

La excelente acción protectora gástrica y la acción inhibidora de secreción de ácido gástrico de los compuestos de acuerdo con la invención puede demostrarse en investigaciones en modelos experimentales animales. Los compuestos de acuerdo con la invención investigados en el modelo mencionado a continuación se han provisto con números que corresponden a los números de estos compuestos en los ejemplos,

15 Examinación de la acción Inhibidora de secreción en el estómago de rata perfundido

En la Tabla A que sigue, se muestra la influencia de los compuestos de acuerdo con la invención en la secreción de ácidos estimulada por pentagastrina del estómago de rata perfundido después de administración intraduodenal *in vivo*.

20

25

159
156

Tabla A

Datos Biológicos

	No.	Dosis (μ mol/kg) i.d.	Inhibición de secreción de ácidos (%)
5	8	1	>50
	10	1	>50
	11	1	>50
	13	1	>50
	19	1	>50
10	35	1	>50
	38	1	>50
	40	1	>50
	41	1	>50
	42	1	>50
	43	1	>50
	44	1	>50
	45	1	>50
	46	1	>50
	49	1	>50
	55	1	>50

15 Metodología

El abdomen de ratas anestesiadas (rata CD, hembra, 200-250 g; 1.5 g/kg i.m. uretano) se abrió después de traqueotomía por una incisión abdominal superior mediana y un catéter PVC se fijó de manera transitoria en el esófago y otra vía el píloro tal como los extremos de los tubos solo protegidos en el lumen gástrico. El catéter que conduce desde el píloro conduce hacia fuera hacia la pared abdominal derecha a través de una abertura lateral.

Después de un fuerte enjuague (aproximadamente 50-100 ml), solución de NaCl fisiológica tibia (37°C) se pasó continuamente a través del estómago (0.5 ml/min, pH 6.8-6.9; Braun-Unita I). El pH

146
157

(medidor de pH 632, electrodo de vidrio EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) y mediante titulación con una solución de 0.01N de NaOH recientemente preparada a pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), el HCl segregado se determinó en el efluente en cada caso colectado a un
5 intervalo de 15 minutos.

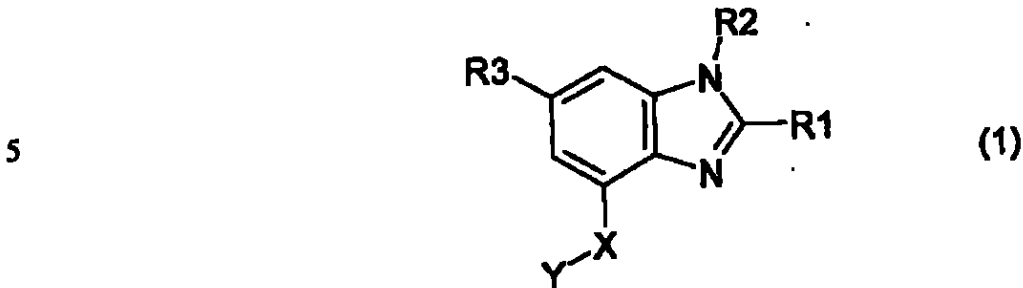
La secreción gástrica se estimuló mediante infusión continua de 1 $\mu\text{g/kg}$ (= 1.65 ml/h) de pentagastrina i.v. (vena femoral izquierda) aproximadamente 30 min después del final de la operación (es decir, después de la determinación de 2 fracciones preliminares).

10 Las sustancias por examinarse se administraron intraduodenalmente en un volumen líquido de 2.5 ml/kg 60 min después del inicio de la infusión continua de pentagastrina.

La temperatura corporal de los animales se mantuvo a 37.8-38°C constantes mediante irradiación infra-roja y cojinetes de
15 calor (control automático, continuo por medio de un sensor de temperatura rectal).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1



en la cual

- 10
- R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo
- 15
- R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxí-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxí o 1-4C-alcoxi
- 20
- R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-NR31R32, el grupo SO₂-NR31R32 o el grupo Het,
- 25
- donde

142
59

R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y

5 R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo.

o donde

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y

10 Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol

15 donde

R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

20 R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-

25

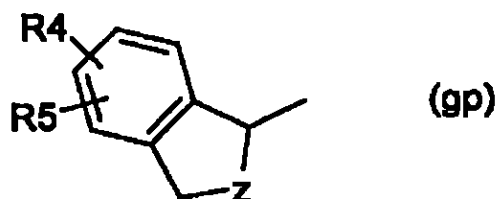
alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí,
R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-
alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí,

X es O (oxígeno) o NH e

5 Y tiene ya sea el significado $-CH_2-Ar$
en donde

Ar es un residuo aromático mono- o bi-cíclico, sustituido
por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del
grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo,
10 imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo,
furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo,
isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e
isoquinolinilo,
o Y denota el grupo gp

15



en donde

20

Z tiene el significado $-CHR_8-$ o $-CHR_8-CHR_9-$
en donde en Ar y/o en el grupo gp

25

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-
4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo,
carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxí,

167
161

- arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o sulfonilo,
- 5
- R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
- R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
- 10
- R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
- 15
- 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi
- 20
- R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-
- 25

145
162

5 4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-
alquilcarboniloxi,

y en donde

10 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno,
trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano,
con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o
15 halógeno cuando Y denota $-\text{CH}_2\text{-Ar}$ y R2 denota hidrógeno, 1-4C-
alquilo o 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo,
o una sal de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,
caracterizada porque

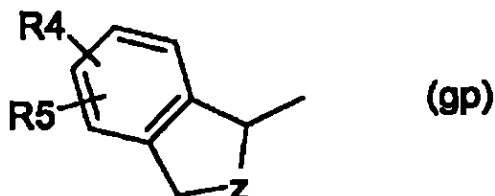
20 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-
cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-
alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-
alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo o hidroxilo-1-4C-alquilo,
R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-
25 cicloalquilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o

166
163

- di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxi-1-4C-alquilo o fluoro-2-4C-alquilo,
- 5 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano o el grupo -CO-NR31R32, donde
- 10 R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxi-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo
- R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxi-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo.
- o donde
- 15 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino o morfolino,
- X es O (oxígeno) o NH e
- Y tiene ya sea el significado -CH₂-Ar en donde
- 20 Ar es un residuo aromático mono- o bi-cíclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo,
- 25 isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e

isoquinolinilo,
o Y denota el grupo gp

5



en donde
Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-
en donde en Ar y/o en el grupo gp

10

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxí, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

15

20

R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí;
R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-

25

158
165

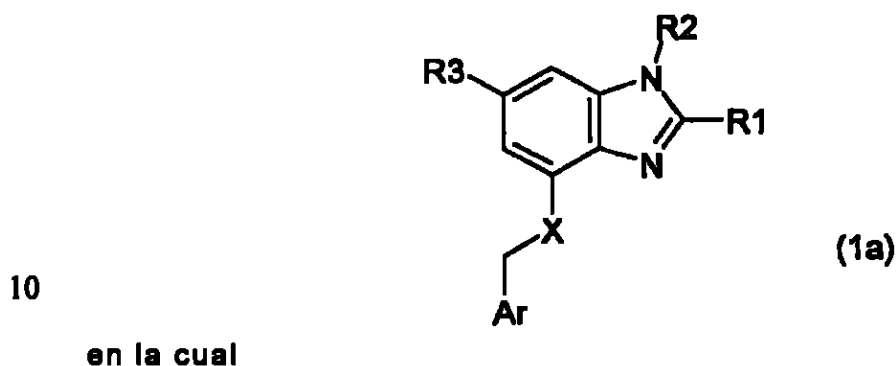
5 7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxi-
1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi o 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxycarbonilamino
10 R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo,
hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-
7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxi-
1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-
4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi,
15 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o
di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-
4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-
alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi o 1-4C-alcoxi-1-
20 4C-alcoxycarbonilamino

y en donde
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno,
25 trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxi y ciano,

16A
166

con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o halógeno cuando Y denota -CH₂-Ar, o una sal de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, 5 caracterizado por la fórmula 1a



- 15
- R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo
- 20
- R2 es hidrógeno. 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidroxí-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidroxí o 1-4C-alcoxi
- 25
- R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-

130
167

4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂NR₃₁R₃₂ o el grupo Het,

donde

5 R₃₁ es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y

R₃₂ es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

10 o donde

R₃₁ y R₃₂ en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y
15 Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R₃₃, R₃₄ y R₃₅, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol

20 donde

R₃₃ es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-

25

176
180

5

alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,

R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

10

R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo,

X es O (oxígeno) o NH y

15

Ar es un residuo aromático mono- o bicclico, sustituido por R4, R5, R6 y R7, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, indolilo, benzimidazolilo, furilo, benzofurilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo,

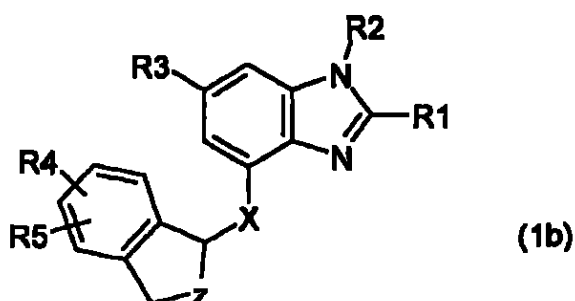
20

donde

25

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxilo, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxilo-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonilo-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxilo,

- arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- 5 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí;
- R6 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno y
- R7 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o halógeno,
- 10 y en donde
- arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxí y ciano,
- 15 con la condición de que R3 no tiene el significado de hidrógeno o halógeno cuando Y denota $-CH_2-Ar$ y R2 denota hidrógeno, 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alquilo,
- y las sales de los mismos.
4. Un compuesto según la reivindicación 1,
- 20 caracterizado porque la fórmula 1b



173
170

en la cual

- 5 R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, 2-4C-alquenilo, 2-4C-alquinilo, fluoro-1-4C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, mono- o di-1-4C-alquilamino o 1-4C-alquilcarboniloxi-1-4C-alquilo
- 10 R2 es hidrógeno. 1-4C-alquilo, arilo, 3-7C-cicloalquilo, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxycarbonilo, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarbonilo, hidrox-1-4C-alquilo, fluoro-2-4C-alquilo, aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, hidrox o 1-4C-alcoxi
- 15 R3 es hidrógeno, halógeno, fluoro-1-4C-alquilo, carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidrox-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂NR₃₁R₃₂ o el grupo Het,
- 20 donde
- R31 es hidrógeno, hidróxilo, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo, o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo, amino y
- R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidrox-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
- 25 o donde

- 5 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y Het es un residuo heterocíclico, sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol, dihidroimidazol, oxazol, imidazol, isoxazol, dihidroisoxazol, pirazol y tetrazol
- 10 donde
- 15 R33 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alquenilo, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxil, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- 20 R34 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxil,
- 25 R35 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo

135
172

o hidroxí,

- 5 R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 2-4C-alqueniloxi, 1-4C-alquilcarbonilo, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, carboxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxicarbonil-1-4C-alquilo, halógeno, hidroxí, arilo, aril-1-4C-alquilo, aril-oxi, aril-1-4C-alcoxi, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o sulfonilo,
- 10 R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxí;
- X es O (oxígeno) o NH y
- Z tiene el significado -CHR8- o -CHR8-CHR9-
- 15 donde
- R8 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo, hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquilo-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-
- 20
- 25

126
173

4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-
alquilcarboniloxi,

R9 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, 2-7C-alquenilo,
hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo sustituido, 3-
5 7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi,
hidroxi1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-
alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-
4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi,
1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino,
10 mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-
alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxicarbonilamino,
mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi,
o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxicarbonilamino o 1-4C-
alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,

15 y en donde

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres
sustitutos iguales o diferentes del grupo de 1-4C-alquilo,
1-4C-alcoxi, carboxi, 1-4C-alcoxicarbonilo, halógeno,
trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxí y ciano,

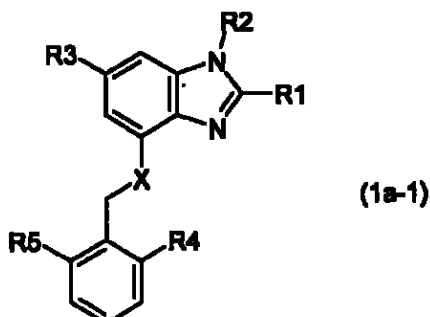
20 y las sales de los mismos.

5. Un compuesto de la fórmula 1a según la
reivindicación 3, caracterizado por la fórmula 1a-1

25

127
17A

5



en la cual

10

- R1 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo, hidroxí-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,
- R2 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí, 1-4C-alcoxi o aril-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo
- R3 es carboxílo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, ciano, el grupo -CO-NR₃₁R₃₂, el grupo SO₂-NR₃₁R₃₂ o el grupo Het,

15

donde

- R₃₁ es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 3-7C-cicloalquilo o amino y

20

- R₃₂ es hidrógeno o 1-7C-alquilo,

o donde

25

- R₃₁ y R₃₂ en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino y Het es un residuo heterocíclico,

128
175

sustituido por R33, R34 y R35, seleccionado a partir del grupo que consiste en oxadiazol, dihidrooxazol y dihidroimidazol,

donde

5

R33 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R34 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R35 es hidrógeno o 1-4C-alquilo

10

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, hidroxí-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxycarbonilo, trifluorometilo, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarbonilamino, 1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino,

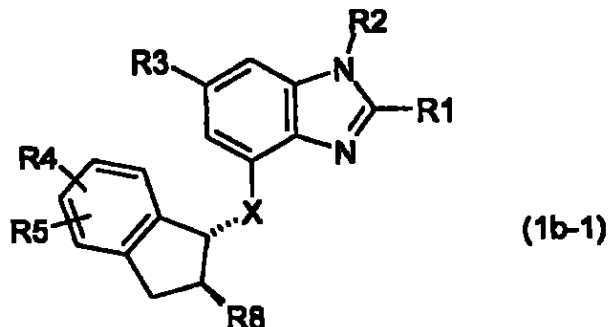
R5 es hidrógeno, 1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi y

X es O (oxígeno) o NH,

15 o una sal de los mismos.

6. Un compuesto de la fórmula 1b, según la reivindicación 4, caracterizado por la fórmula 1b-1

20



en los cuales

25

R1 es 1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo,

179
176

R2 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

R3 es carbóxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR31R32,

5

donde

R31 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-cicloalquilo y

10

R32 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o donde

15

R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de nitrógeno al cual se unen ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-4C-alquilpiperazino, morfolino, aziridino o azetidino,

R4 es hidrógeno, 1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi o halógeno,

R5 es hidrógeno o 1-4C-alquilo,

20

R8 es hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-

25

180
177

- 4C-alkylcarbonyloxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-
alkoxycarbonylamino o 1-4C-alkoxy-1-4C-
alkylcarbonyloxy,
X es O (oxígeno) o NH,
5 o una sal de los mismos.
7. Un compuesto de la fórmula 1b-1 según la
reivindicación 6, caracterizado porque
- R1 es 1-4C-alkilo,
R2 es hidrógeno o 1-4C-alkilo,
10 R3 es carboxilo, -CO-1-4C-alkoxy, 1-4C-alkoxy-1-4C-
alkilo, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkoxy-1-4C-alkilo o el
grupo -CO-NR31R32,
donde
- 15 R31 es hidrógeno, 1-7C-alkilo, hidroxi-1-4C-
alkilo, 1-4C-alkoxy-1-4C-alkilo o 3-7C-
cycloalkilo y
R32 es hidrógeno, 1-7C-alkilo, hidroxi-1-4C-
alkilo o 1-4C-alkoxy-1-4C-alkilo,
o donde
- 20 R31 y R32 en conjunto, incluyendo el átomo de
nitrógeno al cual se unen ambos, son un
grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-1-
4C-alkylpiperazino, morfolino, aziridino o
azetidino,
25 R4 es hidrógeno, 1-4C-alkilo, 1-4C-alkoxy o halógeno,

181
178

- R5** es hidrógeno,
- R8** es hidróxilo, 1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi oxo-sustituido, 3-7C-cicloalcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalcoxi-1-4C-alcoxi, 3-7C-cicloalquil-1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi, 1-4C-alquilcarboniloxi, halo-1-4C-alcoxi, amino, mono- o di-1-4C-alquilamino, 1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino, mono- o di-1-4C-alquilamino-1-4C-alquilcarboniloxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxycarbonilamino o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilcarboniloxi,
- X** es O (oxígeno) o NH,
- o una sal de los mismos.
8. Un compuesto de la fórmula 1a-1 según la reivindicación 5, caracterizado porque
- R1** es 1-4C-alquilo.
- R2** es 1-4C-alquilo.
- R3** es carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂,
- donde
- R31** es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o 3-7C-

182
179

cicloalquilo y

R32 es hidrógeno, o 1-4C-alquilo,

R4 es 1-4C-alquilo o 1-4C-alquilcarbonilamino,

R5 es 1-4C-alquilo,.

5 X es O (oxígeno) o NH,

o una sal de los mismos.

9. El compuesto 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2-etil-6-metil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol o una sal del mismo.

10 10. El compuesto 6-(N,N-Dimetilaminocarbonil)-4-(2,6-dimetil-benzilamino)-1,2-dimetil-1H-benzimidazol o una sal del mismo.

11. Un medicamento que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo junto con auxiliares farmacéuticos acostumbrados y/o
15 excipientes.

12. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 y sus sales farmacológicamente aceptables para la prevención y tratamiento de desórdenes gastrointestinales.

148
100

1/11

PCT REQUEST

1159WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:10 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.11.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1159WOORD01
I	Title of Invention	6-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ALTANA PHARMA AG
II-5	Address:	Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49-(0) 7531-845320
II-9	Facsimile No.	+49-(0) 7531-845321
II-10	e-mail	DERON.IPPA-DE@altanapharma.com

184
181

PCT REQUEST

2/11

1169WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

II-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA ME MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW
III-1-4	Name (LAST, First)	BUHR, Wilm
III-1-5	Address:	Sum Kirchenwald 7 D-78465 Konstanz Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE
II-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA ME MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW
III-2-4	Name (LAST, First)	HEIMERMANN, Peter, Jan
III-2-5	Address:	Sum Lerchental 43/1 D-78315 Radolfzell Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
II-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA ME MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-3-4	Name (LAST, First)	CHIESA, Vittoria
III-3-5	Address:	Alpenstr. 5 D-78464 Konstanz Germany

185
102

PCT REQUEST

3/11

1169WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

II-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: . (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-4-4	Name (LAST, First)	PALMER, Andreas
III-4-5	Address:	Pirminweg 1a D-78467 Konstanz Germany
II-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-5-4	Name (LAST, First)	BREHM, Christof
III-5-5	Address:	Richentalstr. 8 D-78462 Konstanz Germany
II-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-6-4	Name (LAST, First)	GRUNDLER, Gerhard
III-6-5	Address:	Meersburger Str. 4 D-78464 Konstanz Germany

186
183

PCT REQUEST

4/11

115#WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

II-7	Applicant and/or inventor	
II-7-1	This person is:	inventor only
II-7-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TN UA VN YU ZA ZW
II-7-4	Name (LAST, First)	SEHN-BILFINGER, Jörg
II-7-5	Address:	Säntisstraße 7 D-78464 Konstanz Germany
II-8	Applicant and/or inventor	
II-8-1	This person is:	inventor only
II-8-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TN UA VN YU ZA ZW
II-8-4	Name (LAST, First)	SIMON, Wolfgang-Alexander
II-8-5	Address:	Schubertstraße 17 D-78464 Konstanz Germany
II-9	Applicant and/or inventor	
II-9-1	This person is:	inventor only
II-9-3	Inventor for	EA: (AM AE BY EG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CHALI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TN UA VN YU ZA ZW
II-9-4	Name (LAST, First)	POSTIUS, Stefan
II-9-5	Address:	Anstraße 4b D-78467 Konstanz Germany

187
184

PCT REQUEST

5/11

1169WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

II-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is:	inventor only
III-10-3	Inventor for	EA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: . (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); AE AL AU BA BR CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-10-4	Name (LAST, First)	KROMER, Wolfgang
III-10-5	Address:	Hinterhauserstr. 5 D-78464 Konstanz Germany
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WOLF, Ulrich
IV-1-2	Address:	c/o ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49(0)-7531-845320
IV-1-4	Facsimile No.	+49(0)-7531-845321
IV-1-5	e-mail	DEKOM.IPPA-DE@altanapharma.com
IV-1-6	Agent's registration No.	2616 rev.
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	EA: AM AE BY KG KE MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC EG GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW

188
185

PCT REQUEST

6/11

1156WDOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 16 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	13 December 2002 (13.12.2002)
VI-1-2	Number	02027874.3
VI-1-3	Regional Office	EP
VI-2	Priority claim of earlier regional application	
VI-2-1	Filing date	20 September 2003 (20.09.2003)
VI-2-2	Number	03021348.2
VI-2-3	Regional Office	EP
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	22 April 2003 (22.04.2003)
VII-2-2	Number	EP02027874
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

189
186

PCT REQUEST

7/11

1156WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.12.2003 10:22:19 AM

VII-3-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ALTANA PHARMA AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, CHIESA, Vittoria
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, PALMER, Andreas
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BREHM, Christof
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, GRUNDLER, Gerhard
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, SEHN-BILFINGER, Jörg
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, SIMON, Wolfgang-Alexander
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, POSTIUS, Stefan
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, KROMER, Wolfgang
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BUHR, Wilm
(i)		
VIII-3-1		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, ZIMMERMANN, Peter, Jan
(i)		
VIII-3-1	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America
(i)		

190
107

VII-4-1	Declaration of Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(b) and 5.1(b)(2)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VII-4-1	Prior applications:	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/054984 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 235/06,
235/08, 235/12, 403/04, 403/06, 413/04, A61K 31/4184,
31/422, 31/4245, A61P 1/04

[DE/DE]; Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz (DE).
ZIMMERMANN, Peter, Jan [DE/DE]; Zum Lerchenhof
43/1, 78315 Radolfzell (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/014069

(74) Agents: WOLF, Ulrich; c/o ALTANA Pharma AG, Byk-
Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE).

(22) International Filing Date:
11 December 2003 (11.12.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AL, AU, BA, BR, CA,
CN, CO, DZ, EC, EG, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT,
LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Priority Data:
02027874.3 13 December 2002 (13.12.2002) EP
03021348.2 20 September 2003 (20.09.2003) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Kon-
stanz (DE).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, DZ, EC, EG, GE, HR, ID,
IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL,
SG, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors: CHIESA, Vittoria; Alpenstr. 5, 78464 Kon-
stanz (DE). PALMER, Andreas; Pirmseeweg 1a, 78467
Konstanz (DE). BREHM, Christof; Richentalstr. 8, 78462
Konstanz (DE). GRUNDLER, Gerhard; Memminger
Str. 4, 78464 Konstanz (DE). SENN-BILFINGER, Jörg;
Säbthstrasse 7, 78464 Konstanz (DE). SIMON, Welf-
gang-Alexander; Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz
(DE). POSTIUS, Stefan; Amstrasse 4b, 78467 Konstanz
(DE). KROMER, Wolfgang; Hinterhausstr. 5, 78464
Konstanz (DE).

Published:

- with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BUHR, Wilh

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/054984 A1

(54) Title: 4-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF GASTRIC SECRETION

(57) Abstract: The invention relates to 6-substituted benzimidazoles of formula 1, in which X is O (oxygen) or NH and Y has either the meaning -CH₂-Ar wherein Ar is a mono- or bicyclic aromatic residue, or Y denotes the group gp, formula (gp) wherein Z has the meaning -CHR³- or -CHR³-CHR⁹-. The compounds have gastric secretion inhibiting and excellent gastric and intestinal protective action properties.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1159WOORD01	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/14089	International filing date (day/month/year) 11.12.2003	Priority date (day/month/year) 13.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D235/08		
Applicant ALTANA PHARMA AG		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 11.08.2004	Date of completion of this report 04.02.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2260 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/14089**

193
190

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

194
191

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/14069**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 12 (as to industrial applicability only)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4, 6, 7
	No: Claims	1-3, 5, 8-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

195
192

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/EP 03/14069
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 266 326 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE) 4 May 1988 (1988-05-04)
D2: WO 97/47603 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 18 December 1997 (1997-12-18)

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 12 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does not disclose benzimidazoles having a -X-Y substituent as defined in claim 1 in position 4 or 6: the subject-matter of claims 1-12 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 1-3, 5, and 8-12 does not involve an inventive step:

D1 and D2, which can both be considered as closest prior art, describe benzimidazole derivatives substituted on the benzene ring by, amongst others, a possibly substituted benzyloxy or benzylamino radical, which can be attached to the 4 (or equivalent 6) position of the benzimidazole ring-system. These compounds are useful as gastric secretion inhibitors.

In the light of the teachings of D1 and/or D2, the problem underlying and solved (see table at page 63 of the description) by the present application can be seen in the provision of further gastric secretion inhibitors.

196
193

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP 03/14069

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

To solve this problem, the present application proposes amongst others to modify the substitution-pattern of the compounds disclosed in D1 and/or D2, particularly with regard to the 1, 2 and 6 positions, maintaining however a benzyloxy or benzylamino residue in position 6, in a manner which is usual in the design of alternative drugs, and which does not involve an inventive step in the absence of resulting unexcepted effects.

The subject-matter of claims 4, 6 and 7 involves an inventive step:

The subject-matter of these claims results from the replacement of the 6-benzylamino or 6-benzyloxy radical in the compounds disclosed in D1 and/or D2 by a bicyclic-amino or bicyclic-oxy radical which is not suggested by the teachings of the prior art.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds and medicaments of claims 1-11 can be used in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claim 12 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States.

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOLF, Ulrich
Altana Pharma AG
Byk-Gulden-Str.2
78467 Konstanz
ALLEMAGNE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 1159WOORD01		Date of mailing (day/month/year) 18.09.2004
International application No. PCT/EP 03/14089		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing 18.12.2004
International filing date (day/month/year) 11.12.2003	Priority date (day/month/year) 13.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D235/08		
Applicant ALTANA PHARMA AG		

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 13.04.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6816 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Allard, M Formalities officer (incl. extension of time limits) Cherqui, E Telephone No. +31 70 340-2843
---	--

198
145

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/14069**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

199
196

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/14069**

- ☐ the entire International application,
☒ claims Nos. 12 (as for Industrial applicability)

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. 12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no International search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	-
Inventive step (IS)	Claims	1-3, 5, 8-12
Industrial applicability (IA)	Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

208
197

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/14069

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 266 326 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE) 4 May 1988 (1988-05-04)
D2: WO 97/47603 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 18 December 1997 (1997-12-18)

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 12 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1 and D2, which can both be considered as closest prior art, describe benzimidazole derivatives substituted on the benzene ring by, amongst others, a possibly substituted benzyloxy or benzylamino radical, which can be attached to the 4 (or equivalent 6) position of the benzimidazole ring-system. These compounds are useful as gastric secretion inhibitors.

In the light of the teachings of D1 and/or D2, the problem underlying and solved (see table at page 63 of the description) by the present application can be seen in the provision of further gastric secretion inhibitors.

To solve this problem, the present application proposes to modify the pattern substitution of the compounds disclosed in D1 and/or D2, particularly with regard to the 1, 2 and 6 positions, in a manner which is usual in the design of alternative drugs, and which does not involve an inventive step in the absence of resulting unexpected effects.

Folios 201 y 202
tarjetas
a

203
198

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	/
MODELO DE UTILIDAD	()	/
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	/
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	/
Descripción de la invención.	()	/
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	/
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	/
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 95867886 88888886 Folios: 282
Fecha (AMB): 2005-07-11 16:22:23
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NAC 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folio ~~204~~

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a) y/o Representante
ALTANA PHARMA AG.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 67806
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/014069
	Fecha límite inicio fase Nacional	13 – 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	799
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

23 SET. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220 Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia