Q.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-6481

54. TITULO **"DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07D 401/04**

71. SOLICITANTE **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

DOMICILIO TOKIO, JAPON

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 6 JUL. 2006

55

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radi: 06-065481 -00000-0000
Fec. 2006-07-06 16:35:52 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTES II
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 328

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-07-06

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.** Dirección: 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio 103-8416, Japón. Nacionalidad o Domicilio: Tokio, Japón. Lugar de Constitución: Japón. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: NONOSHITA Katsumasa; OGINO Yoshio; ISHIKAWA Makoto; SAKAI Fumiko; NAKASHIMA Hiroshi; NAGAE Yoshikazu; TSUKAHARA Daisuke; ARAKAWA Keisuke; NISHIMURA Teruyuki y EIKI Jun-ichi. Dirección: c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japón. Nacionalidad o Domicilio: Japón	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/019843 Fecha: 28/12/04
Publicación Internacional No. WO 2005/063738 A1 Fecha: 14/07/05

⑥ Título (54) "DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

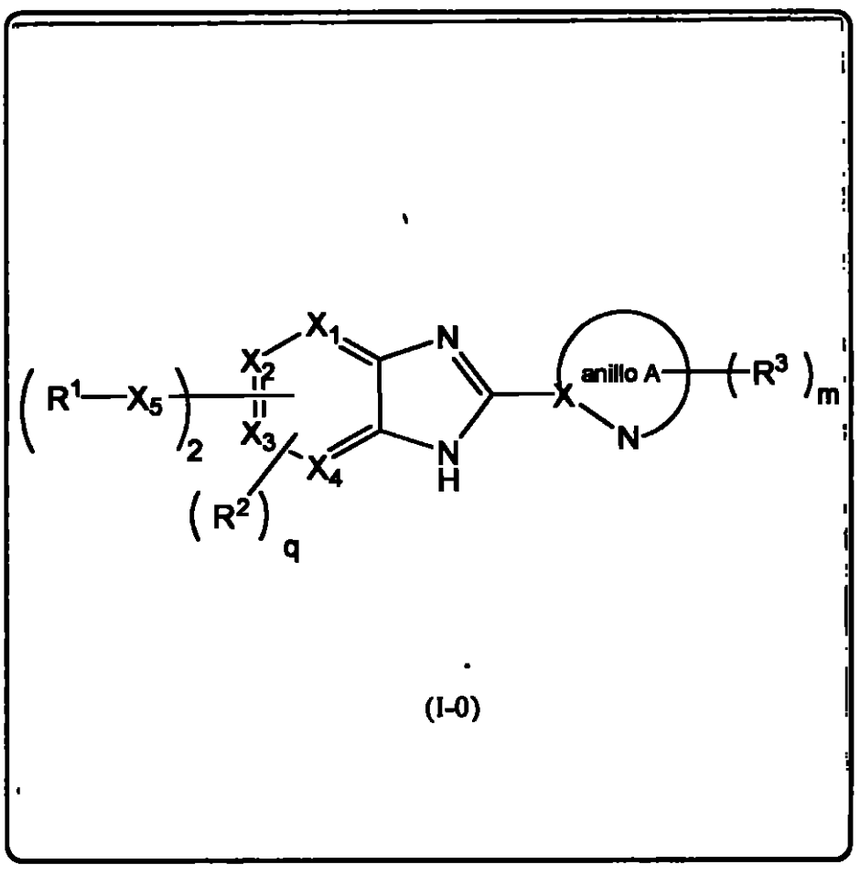
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	29/12/03	2003-436992
JP	13/08/04	2004-235696

⑨ Comprobante de Pago No. 06 - 46.762 **Fecha:** 20-06-06

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda Internacional con su traducción y publicación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I-0)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-065481- -00000-0000
Fec: 2006-07-06 18:35:52 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYM
Evo: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 328

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 46,762
FECHA : JUNIO 20 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36564603	20/06/2006	14,198,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-17-450
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Registro No. 1515 de 2005

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito, Notario en y para Tokio, Japón, mediante el presente certifico que **Yusaku TOKAI** quien es Director de la Oficina de Desarrollo de Negocios del Grupo de Propiedad Intelectual de **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, una corporación debidamente organizada y existente bajo las Leyes de Japón, ubicada en 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio, 103-8416, Japón y quien está autorizado para firmar el documento adjunto por y en nombre de dicha corporación, ha reconocido que la firma sobre el documento anterior es la suya propia.

Tokio, Japón, en este día 8 de agosto de 2005.

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
Oficina del Notario
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón

(firma: ilegible)
Notario: MOTOHARU FURUKAWA

Sello Notarial



4

5

APOSTILLA

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

1. País: Japón
   Este documento público
2. ha sido firmado por Motoharu Furukawa
3. actuando como Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de

CERTIFICADO

5. en Tokio, 6. el día 8 de agosto de 2005
7. por el Ministerio de Asuntos Extranjeros
8. 05- No. 023102
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Ministerio de Asuntos Extranjeros Kazutoyo OYABE
   Por el Ministro de Asuntos Extranjeros

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de agosto de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 JUN 2006
PABLO [illegible]ENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

6

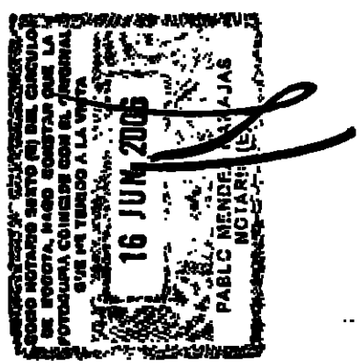
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

148407
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 AUG-19 A 11:46

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



6

Registro No.1515 de 2005

CERTIFICACION NOTARIAL

Hago constar que Yusaku TOKAI quien es jefe del grupo de propiedad intelectual de Banyo Pharmaceutical Company Limited, sociedad establecida según las leyes del Japón y con sede en 2-3, Nihonbashi Honcho 2-chome, distrito de Chuo-ku, metrópolis de Tokio, reconoce haber firmado el documento adjunto debidamente autorizado por la Compañía.

Dada el 8 de agosto de 2005 en la notaría a cargo del suscrito, localizada en 2-4, Kojimachi 5-chome, distrito de Chiyoda-ku, metrópolis de Tokio.

(firma y sello) Motoharu FURUKAWA
Notario

CERTIFICADO

Certificamos que la firma que antecede es la de un notario adscrito a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el sello puesto es fehaciente.

Dado el 8 de agosto de 2005. (sello)
Nobuhisa TODA
Director
Oficina de Asuntos Legales de Tokio

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CONSTA QUE LA PRESENTE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE NE TENIDO A LA VISTA
16 JUN 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Traducido de un original en japonés por :

KENKICHI KOMATSU
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 1096 Minjusticia 1991
22 de agosto de 2005

6

Los abajo firmados, **BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.** una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Japon

con domicilio en Tokio, Japón

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.** a corporation organized and existing under the laws of Japan

domiciled at Tokyo, Japan

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

16 JUN 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Given and signed this 8th day of August, 2005

Yusuku TOKAI
director, Intellectual Property Group Business development Office

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Registration No. 1515 of 2005

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, Notary in and for Tokyo, Japan, do hereby certify that Yusaku TOKAI who is Director of Intellectual Property Group Business development Office of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8416, Japan and who is authorized to sign the attached document for and on behalf of said corporation, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Tokyo, Japan; on this 8th day of August, 2005.

Notary: MOTOHARU FURUKAWA

Tokyo Legal Affairs Bureau
NOTARY OFFICE
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokyo, Japan

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 JUN 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

平成１７年登第　1515 号

認　　証

9

嘱 託 人　萬有製薬株式会社（本店　東京都中央区日本橋本町２丁目２番３号）知的財産グループ リーダー 東 海 裕 作 は、日本国法に基づいて設立された同会社から付与された権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成１７年　８　月　８　日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町５丁目２番地１
東 京 法 務 局 所 属

公 証 人
Notary　古川元晴

MOTOHARU FURUKAWA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成１７年　８　月　８　日

東 京 法 務 局 長　戸 田 信 久

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by　MOTOHARU FURUKAWA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of
   Certified
5. at Tokyo　6. 8th August 2005
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 05- Nº 023102
9. Seal/stamp:　10. Signature: K. Oyabe

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

COPIA NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE ROSARIO, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 JUN 2006
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

9

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 06-6548	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ACTA FINAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 06-07-06

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
2003-438992	29-12-03	JP
2004-235696	13-08-04	JP

(51) Int Cl: C07D 401/04

(71) Solicitante(s) BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es) NONOSHITA Katsumasa; OGINO Yoshio; ISHIKAWA Makoto; SAKAI Fumiko; NAKASHIMA Hiroshi; NAGAE Yoshikazu; TSUKAHARA Daisuke; ARAKAWA Keisuke; NISHIMURA Teruyuki y EIKI Jun-ichi.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-07-06

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-12-04
No. de solicitud *PCT/JP2004/019943*

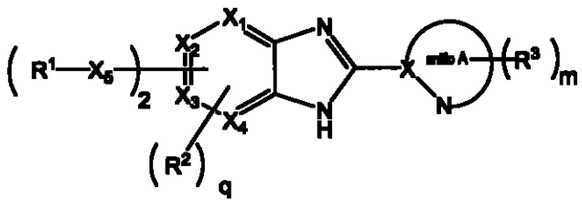
(87) Publicación Internacional
Fecha: 14-07-05
N° publicación: *WO 2005/063738 A1*

(54) Título: **DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de una fórmula (I-0):



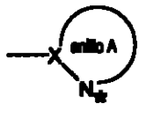
(I-0)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II), teniendo opcionalmente en el anillo entre 1 y 3 hetero átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno pero exceptuando el átomo de nitrógeno de N° en la fórmula II:



(II) ,

o representa un anillo gemelo del anillo hetero aromático que contiene nitrógeno condensado con un fenilo o un piridilo;

R^1 representa un arilo, o representa un anillo monocíclico o heterocíclico gemelo de 4- a 10-miembros que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y R^1 puede estar independientemente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo heteroalifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces;

R^2 independientemente representa un hidroxi, un formilo, $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, un amino, CN, un halógeno, un alquilo C_{1-8} o $-(CH_2)_{1-4}OH$;

R^3 representa un alquilo $-C_{1-6}$, $-(CH_2)_{1-6}$-OH, un -C(O)-O alquilo C_{1-6}, un $-(CH_2)_{1-6}$-O alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, un ciano, un -C(O)-alquiloC_{1-6}, un halógeno, un alquenilo $-C_{2-6}$, un -O alquilo C_{1-6}, -COOH, -OH o un oxo;

R^4 independientemente representa un alquilo $-C_{1-6}$ y el alquilo puede estar sustituido con el mismo o diferente, entre 1 y 3 hidroxilos, halógenos, -OC(O)-alquilos C_{1-6},y el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 halógenos, o -O alquilos C_{1-6},

un - cicloalquilo C_{3-7},

un -cicloalquenilo C_{2-6},

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$,

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,

un -O-alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$,

un $-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6},

un -C(O)-alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno, un amino, CN, un hidroxi, un -O-alquilo C_{1-6}, $-CH_{3-z}F_z$, un -OC(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})C(O)O-alquilo C_{1-6}, un -NH-C(O)O-alquilo C_{1-6}, un fenilo, $-N(R^{51})R^{52}$, un -NH-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6} o un - NH-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}),

a -C(S)-cicloalquilo C_{3-7},

a -C(S)-alquilo C_{1-6},

a -C(O)-O-alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,

un -C(O)-arilo opcionalmente sustituido con un halógeno,

un -C(O)-anillo hetero aromático,

un -C(O)-anillo hetero alifático,

un anillo hetero y el anillo hetero puede estar sustituido con un -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno o un -O-alquilo C_{1-6},

un fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6}, un -O-alquilo C_{1-6},

un halógeno, CN, un formilo, COOH, un amino, un oxo, un hidroxi, un hidroxiamidino o un nitro;

R^{51} y R^{52} cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un -alquilo C_{1-6}; o el átomo de nitrógeno, R^{51} y R^{52} juntos forman un anillo hetero de 4- a 7-miembros;

R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6},

R^{54} representa un -alquilo C_{1-6}, o

los alquilos para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros, o los alquilo para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)-O- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros y el anillo hetero alifático puede estar sustituido con un oxo, o el anillo hetero alifático puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo;

X_5 representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, un enlace sencillo o un -O-alquilo C_{1-6}-;

a independientemente indica un número entero de 1, 2 ó 3;

q indica un número entero de 0 a 2;

m indica un número entero de 0 a 2, exceptuando un caso en el que uno de los X_5 es -O-, -S-, -S(O)- o - $S(O)_2$-, y el otro de los X_5 es un enlace sencillo, y R^1 es un arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4, o a un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un caso en el que X_5 son ambos enlaces sencillos, o un caso en el que los R^1 son ambos anillos hetero alifáticos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
PATENTE DE INVENCION ___ PCT _☒_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 08-07-06
(51) Clasificación Internacional : C07D 401/04

(71)Solicitante(s)
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es) : NONOSHITA Katsumasa; OGINO Yoshio; ISHIKAWA Makoto; SAKAI Fumiko; NAKASHIMA Hiroshi; NAGAE Yoshikazu; TSUKAHARA Daisuke; ARAKAWA Keisuke; NISHIMURA Teruyuki y EIKI Jun-ichi.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	2003-436992	29-12-03	JP
	2004-235696	13-08-04	JP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-07-06
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-12-04
No. de solicitud *PCT/JP2004/019943*

(87) Publicación internacional
Fecha: 14-07-05
N° publicación: *WO 2005/063738 A1*

(54) Título:
DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-07-06
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04

(71)Solicitante(s)
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

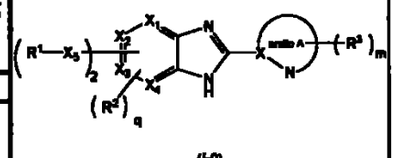
(72) Inventor(es): NONOSHITA Katsumasa; OGINO Yoshio; ISHIKAWA Makoto; SAKAI Fumiko; NAKASHIMA Hiroshi; NAGAE Yoshikazu; TSUKAHARA Daisuke; ARAKAWA Keisuke; NISHIMURA Teruyuki y EIKI Jun-ichi.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	2003-436992	29-12-03	JP
	2004-235696	13-08-04	JP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-07-06
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-12-04
No. de solicitud *PCT/JP2004/019843*

(87) Publicación Internacional:
Fecha: 14-07-05
No. Publicación: WO 2005/063738 A1

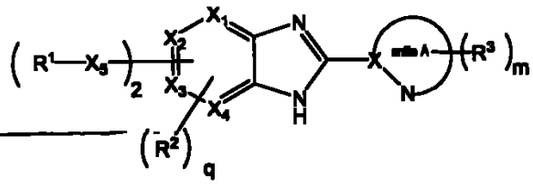


(I-0)

(54) Título:
DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO

(57) Resumen : **Reivindicación número 1.-**

Un compuesto de una fórmula (I-0):



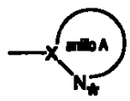
(I-0)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II), teniendo opcionalmente en el anillo entre 1 y 3 hetero átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxigeno pero exceptuando el átomo de nitrógeno de N* en la fórmula II:



(II)

o representa un anillo gemelo del anillo hetero aromático que contiene nitrógeno condensado con un fenilo o un piridilo;

R^1 representa un arilo, o representa un anillo monocíclico o heterocíclico gemelo de 4- a 10-miembros que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxigeno y R^1 puede estar independientemente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo heteroalifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces;

R^2 independientemente representa un hidroxi, un formilo, $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, un amino, CN, un halógeno, un alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_{1-4}OH$;

R^3 representa un alquilo $-C_{1-6}$, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, un $-C(O)-O$ alquilo C_{1-6}, un $-(CH_2)_{1-6}-O$ alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, un ciano, un -C(O)-alquiloC_{1-6}, un halógeno, un alquenilo $-C_{2-6}$, un -O alquilo C_{1-6}, -COOH, -OH o un oxo;

R^4 independientemente representa un alquilo $-C_{1-6}$ y el alquilo puede estar sustituido con el mismo o diferente, entre 1 y 3 hidroxilos, halógenos, -OC(O)-alquilos C_{1-6} y el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 halógenos, o -O alquilos C_{1-6},

un - cicloalquilo C_{3-7},

un -cicloalquenilo C_{2-6},

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$,

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,

un -O-alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$,

un $-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6},

un -C(O)-alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno, un amino, CN, un hidroxi, un -O-alquilo C_{1-6}, $-CH_{3-a}F_a$, un -OC(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})C(O)O-alquilo C_{1-6}, un -NH-C(O)O-alquilo C_{1-6}, un fenilo, $-N(R^{61})R^{62}$, un -NH-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6} o un - NH-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}),

a -C(S)-cicloalquilo C_{3-7},

a -C(S)-alquilo C_{1-6},

a -C(O)-O-alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,

un -C(O)-arilo opcionalmente sustituido con un halógeno

13

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-07-06
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/04

(71)Solicitante(s)
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

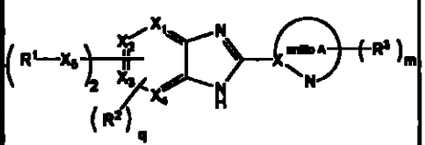
(72) Inventor(es): NONOSHITA Katsumasa; OGINO Yoshio; ISHIKAWA Makoto; SAKAI Fumiko; NAKASHIMA Hiroshi; NAGAE Yoshikazu; TSUKAHARA Daisuke; ARAKAWA Keisuke; NISHIMURA Teruyuki y EIKI Jun-ichi.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	2003-436992	29-12-03	JP
	2004-235696	13-08-04	JP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-07-06
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-12-04
No. de solicitud *PCT/JP2004/019843*

(87) Publicación internacional:
Fecha: 14-07-05
No. Publicación: WO 2005/063738 A1



(I-0)

(54) Título:
DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO

(57) Resumen: Reivindicación número 1.-

un -C(O)-anillo opcionalmente sustituido con un halógeno,
un -C(O)-anillo hetero aromático,
un -C(O)-anillo hetero alifático,
un anillo hetero y el anillo hetero puede estar sustituido con un -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno o un -O-alquilo C_{1-6},
un fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6}, un -O-alquilo C_{1-6},
un halógeno, CN, un formilo, COOH, un amino, un oxo, un hidroxi, un hidroxiamidino o un nitro;
R^{51} y R^{52} cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un -alquilo C_{1-6}; o el átomo de nitrógeno, R^{51} y R^{52} juntos forman un anillo hetero de 4- a 7-miembros;
R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6},
R^{54} representa un -alquilo C_{1-6}, o
los alquilos para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros, o los alquilo para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)-O- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros y el anillo hetero alifático puede estar sustituido con un oxo, o el anillo hetero alifático puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo;
X_5 representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, un enlace sencillo o un -O-alquilo C_{1-6}-;
a independientemente indica un número entero de 1, 2 ó 3;
q indica un número entero de 0 a 2;
m indica un número entero de 0 a 2, exceptuando un caso en el que uno de los X_5 es -O-, -S-, -S(O)- o - $S(O)_2-$, y el otro de los X_5 es un enlace sencillo, y R^1 es un arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4, o a un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un caso en el que X_5 son ambos enlaces sencillos, o un caso en el que los R^1 son ambos anillos hetero alifáticos.

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2004/019843

A. CLASIFICACION DE MATERIA
Cl[7] Int. C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Cl[7] Int. C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X A	WO 2003/4488 A1 (Kairo Corp.), 16 de Enero, 2003 (16.01.03), Texto completo & JP 2004-536113 A	1-17, 20-23 18-19
A	JP 2000-26430 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 de Enero, 2000 (25.01.00), Texto completo (Familia: ninguna)	1-23
A	Wolfgang K. -D. Brill, Solid-phase synthesis of 2,6, 8-trisubstituted purines, Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, No. 37, páginas 6515 hasta 6518.	1-23

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ Ver anexo de familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
3 de Marzo de 2005 (03.03.2005)	22 de Marzo de 2005 (22.03.05)
Nombre y dirección del correo de ISA/US Oficina de Patentes Japonesa Facsimile No.	**Funcionario autorizado** Teléfono No.

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT/ JP2004/019843

Continuación de A. MATERIA OBJETO DE LA CLASIFICACION
(Clasificación de Patente Internacional (IPC))

Cl[7] Int. 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o según clasificación nacional y IPC)

Continuación de B. CAMPOS BUSCADOS
Documentación mínima buscada (Clasificación de Patente Internacional (IPC))

Cl[7] Int. 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Banyu
BY00034Y

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/019843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 405/14, 413/04, 413/14, 417/04, 417/14, A61K31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2003/4488 A1 (Kairon Corp.), 16 January, 2003 (16.01.03), Full text & JP 2004-536113 A	1-17,20-23 18-19
A	JP 2000-26430 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text (Family: none)	1-23
A	Wolfgang K.-D. Brill, Solid-phase synthesis of 2,6,8-trisubstituted purines, Tetrahedron Letters, 2001, Vol.42, No.37, pages 6515 to 6518	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 March, 2005 (03.03.05)	22 March, 2005 (22.03.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/019843

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] 31/5377, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

17

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
14 de Julio de 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/063738 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 401/04, 401/12, 401/14, 413/04, 413/14, 417/04, A61K 31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P 3/04, 3/10, 13/12, 25/00, 43/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/JP2004/019843

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Diciembre de 2004 (28.12.2004)

(25) Idioma de registro: JAPONES

(26) Idioma de Publicación: JAPONES

(30) Información de Prioridad:
2003-436992 29 de Diciembre de 2003 (29.12.2003) JP
2004-235696 13 de Agosto de 2004 (13.08.2004) JP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio 103-8416 (JP).

(72) Inventores: e
(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): NONOSHITA Katsumasa [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). OGINO Yoshio [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). ISHIKAWA Makoto [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). SAKAI Fumiko [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). NAKASHIMA Hiroshi [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). NAGAE Yoshikazu [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). TSUKAHARA Daisuke [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). ARAKAWA Keisuke [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). NISHIMURA Teruyuki [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). EIKI Jun-ichi [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP).

(74) Agente: (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio (JP).

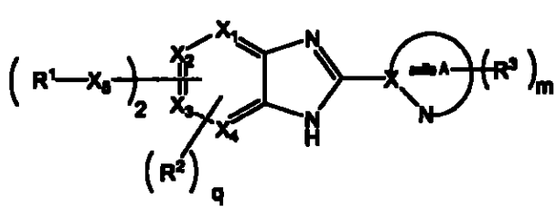
(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

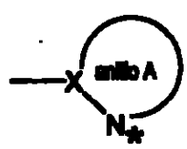
Publicado:
— *con reporte de búsqueda internacional*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO"



(I-0)



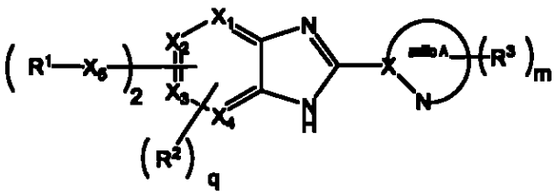
(II),

sigue a continuación

(57) Resumen: Un activador de la glucoquinasa; y un agente terapéutico y/o preventivo de la diabetes, o un agente terapéutico y/o preventivo para complicaciones de la diabetes tales como retinopatía, nefropatía, neurosis, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, y agente terapéutico y/o preventivo para la obesidad. El activador de glucoquinasa es caracterizado por contener un derivado de bencimidazol 2- heteroaril -sustituido representado por la fórmula general (I-0): 1 ANILLO A (I-0) [en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; el anillo A representa , un anillo heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II); 1 ANILLO A (II) (en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno); R^1 representa arilo, etc.; R^2 representa un hidroxi, etc.; R^3 representa alquilo -C_{1-6}, etc.; R^4 representa alquilo -C_{1-6}, etc.; X_5 representa -O-, etc.; a indica un número entero de 1, 2 ó 3; q indica un número entero de entre 0 a 2; m indica un número entero de 0 a 2] o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado.

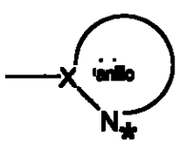
(57) Resumen:

Se proporciona un activador de la glucoquinasa; y un remedio y/o prevención de la diabetes, o un remedio y/o una prevención para la diabetes tal como retinopatía, nefropatía, neurosis, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, y adicionalmente se proporciona un remedio y/o prevención para la obesidad.
un activador de la glucoquinasa caracterizado por contener un derivado de bencimidazol 2- heteroaril - sustituido de una fórmula general (I-0) o su sal farmacéuticamente aceptable:



(I-0)

[en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II);



(II) ,

(en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno); R^1 representa un arilo, etc.; R^2 representa un hidroxi, etc.; R^3 representa un alquilo -C_{1-6}, etc.; R^4 representa un alquilo -C_{1-6}, etc.; X_5 representa -O-, etc.; a indica un número entero de 1, 2 ó 3; q indica un número entero de entre 0 a 2; m indica un número entero de 0 a 2].

(12) 許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005年7月14日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/063738 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 401/04, 401/12, 401/14, 413/04, 413/14, 417/04, A61K 31/4192, 31/4196, 31/4245, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/444, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, A61P 3/04, 3/10, 13/12, 25/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019843

(22) 国際出願日: 2004年12月28日 (28.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-436992
2003年12月29日 (29.12.2003) JP
特願2004-235696 2004年8月13日 (13.08.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野々下 克昌 (NONOSHITA, Katsumasa) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荻野 悦夫 (OGINO, Yoshio) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 石川 誠 (ISHIKAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 坂井 富美子 (SAKAI, Fumiko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 中嶋 弘 (NAKASHIMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 長江 義和 (NAGAE, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 塚原 大介 (TSUKAHARA, Daisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荒川 佳介 (ARAKAWA, Keisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

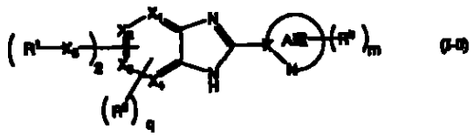
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL 2-HETEROARYL-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規2－ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体



(I-0)



(II)

(57) Abstract: A glucokinase activator; a therapeutic and/or preventive agent for diabetes or a therapeutic and/or preventive agent for complications of diabetes, such as retinopathy, nephropathy, neurosis, ischemic heart disease, and arteriosclerosis; and a therapeutic and/or preventive agent for obesity. The glucokinase activator is characterized by containing either a 2-heteroaryl-substituted benzimidazole derivative represented by the general formula (I-0): 1 RING A (I-0) [wherein X represents carbon or nitrogen; X_1, X_2, X_3, and X_4 each independently represents carbon or nitrogen; ring A represents, e.g., a 5- or 6-membered nitrogenous aromatic heterocycle represented by the formula (II): 1 RING A (II) (wherein X represents carbon or nitrogen); R^1 represents aryl, etc.; R^2 represents hydroxy, etc.; R^3 represents -(C_{1-6} alkyl), etc.; R^4 represents -(C_{1-6} alkyl), etc.; X_5 represents -O-, etc.; a is 1, 2, or 3; q is an integer of 0 to 2; and m is an integer of 0 to 2] or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.

[続葉有]

WO 2005/063738 A1

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

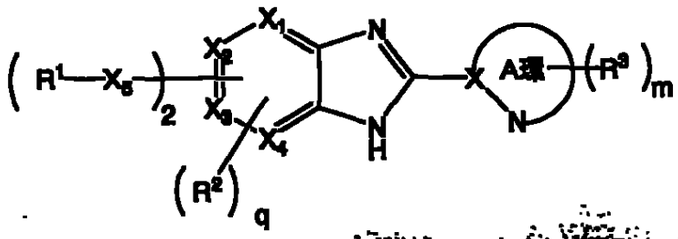
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

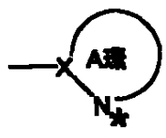
グルコキナーゼ活性化剤を提供し、糖尿病の治療及び／又は予防剤、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の治療及び／又は予防剤として、更には、肥満の治療及び／又は予防剤を提供するものである。

一般式（Ｉ－０）



(I-0)

[式中、Ｘは、炭素原子又は窒素原子を示し、X_1、X_2、X_3及びX_4は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示し、Ａ環は、式（ＩＩ）



(II)

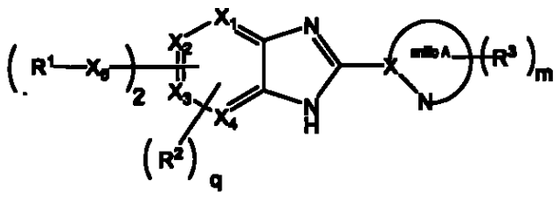
（式中、Ｘは炭素原子又は窒素原子を示す）で表される５乃至６員の含窒素芳香族複素環等を示し、R^1は、アリール等を示し、R^2はヒドロキシ等を示し、R^3は、－C_{1-6}アルキル等を示し、R^4は－C_{1-6}アルキル等を示し、X_5は、－Ｏ－等を示し、ａは、１、２又は３の整数を示し、ｑは、０乃至２の整数を示し、ｍは０乃至２の整数を示す]で表される２－ヘテロアリール置換ベンズイミダゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするグルコキナーゼ活性化剤。

DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

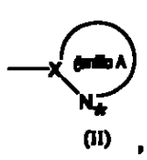
Se proporciona un activador de la glucoquinasa; y un remedio y/o prevención de la diabetes, o un remedio y/o una prevención para la diabetes tal como retinopatía, nefropatía, neurosis, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, y adicionalmente se proporciona un remedio y/o prevención para la obesidad.

un activador de la glucoquinasa caracterizado por contener un derivado de bencimidazol 2-heteroaril -sustituido de una fórmula general (I-0) o su sal farmacéuticamente aceptable:



(I-0)

[en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II);



(II) ,

(en la fórmula, X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno); R^1 representa un arilo, etc.; R^2 representa un hidroxi, etc.; R^3 representa un alquilo -C_{1-6}, etc.; R^4 representa un alquilo -C_{1-6}, etc.; X_5 representa -O-, etc.; a indica un número entero de 1, 2 ó 3; q indica un número entero de entre 0 a 2; m indica un número entero de 0 a 2].

23

DESCRIPCIÓN

DERIVADO NOVEDOSO DE BENCIMIDAZOL 2-HETEROARIL-SUBSTITUIDO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un activador de la glucoquinasa que comprende como ingrediente activo del mismo, un derivado novedoso de bencimidazol 2-heteroaril-substituido y útil en el campo de medicinas. Adicionalmente, se refiere a un derivado novedoso de bencimidazol 2-heteroaril-substituido.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

La glucoquinasa (GK) (ATP: D-hexosa 6-fosfotransferasa, EC 2.7.1.1) es una (hexoquinasa IV) de las cuatro hexoquinasas de mamíferos. La hexoquinasa es una enzima en la primera fase de glicolisis y cataliza una reacción de glucosa a hexafosfato de glucosa. En su expresión, la glucoquinasa está limitada esencialmente en el hígado y células beta del páncreas, y controla la etapa que limita la velocidad del metabolismo de glucosa en estas células por lo tanto jugando un papel importante en el sacaro metabolismo sistémico. La glucoquinasa en las células beta del hígado y la de las células beta del páncreas difieren entre sí en un punto de la secuencia de 15 aminoácidos N terminales debido a la diferencia en ayuste que existe entre ellos, pero están en el mismo punto de la propiedad enzimática. La actividad enzimática de las otras tres quinasas (I, II, III) excepto la glucoquinasa está saturada a una concentración de glucosa de cómo mucho 1 mM, pero el valor de Km de glucosa a glucosa es 8 mM y está cerca de un nivel de azúcar en sangre fisiológico. Por lo tanto, de acuerdo con el cambio de nivel de azúcar en sangre de un nivel de azúcar en sangre normal (5 mM) a un nivel de azúcar en sangre incrementado después de las comidas (10 a 15 mM), el metabolismo de glucosa intercelular se acelera mediante la glucoquinasa.

Hace diez años, se ha propuesto una hipótesis de que la glucoquinsa puede actuar como un sensor de glucosa en las células beta del páncreas y el hígado [por ejemplo, véase Garfinkel D. et al., Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells; American Journal Physiology, Vol. 247 (3Pt2), 1984, p. 527 - 536].

Un resultado de recientes ratones con manipulación de genes de la glucoquinasa ha confirmado que al glucoquinasa actualmente juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa sistémica. Los ratonas en los que el gen de la glucoquinasa se ha alterado mueren poco después de su nacimiento [por ejemplo, véase Grupe A. et al., Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis; Cell, Vol. 83, 1995, p. 69 - 78]; pero por otra parte, los ratonas normales o diabéticos en los que la glucoquinasa se expresaba de manera excesiva tenían un nivel de azúcar en sangre reducido [por ejemplo, véase Ferre T. et al., Correction of diabetic alterations by

23

glucokinase; Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., Vol. 93, 1996, p. 7225 - 7230].

Con el incremento en la concentración de glucosa en ellos, la reacción de las células beta del páncreas y la de las células del hígado están ambas hacia la reducción en el nivel de azúcar en sangre, aunque difiriendo entre sí. Las células beta del páncreas van a secretar más insulina, y el hígado recoge azúcar para almacenarlo como glicógeno en él y de manera simultánea reduce la liberación de azúcar.

A ese efecto, el cambio en la actividad enzimática de la glucoquinasa juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa en un mamífero mediante el hígado y las células beta del páncreas. En un caso de diabetes juvenil que se denomina MODY2 (diabetes aparecida en la madurez de la juntad), se ha encontrado mutación del gen de la glucoquinasa, y la reducción de la actividad de la glucoquinasa provoca que se aumente el nivel de azúcar en sangre [por ejemplo, véase Vionnet N. et al., Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus; Nature Genetics, Vol. 356, 1992, p. 721 - 722].

Por otra parte, se ha encontrado una raza que tiene la mutación de incrementar la actividad de la glucoquinasa, y los de la línea familiar muestran síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre [por ejemplo, véase Glaser B. et al., Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation; New England Journal Medicine, Vol. 338, 1998, p. 226 - 230].

A partir de éstos, la glucoquinasa actúa como un sensor de glucosa y juega un papel importante en la homeostasis de de la glucosa también en seres humanos. Por otra parte, el control de nivel de azúcar en sangre utilizando un sistema sensor de glucoquinasa puede ser posible en muchos pacientes de diabetes de tipo II. Una sustancia que activa la glucoquinasa se puede esperar que tenga un efecto promotor de la secreción de insulina en las células beta del páncreas y tienen una aceleración de la captación de azúcar y actividad inhibidora de la liberación de azúcar en el hígado, y por lo tanto puede ser útil como un remedio para los pacientes de diabetes de tipo II.

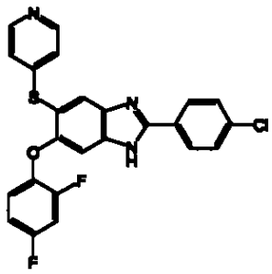
Recientemente, se ha llegado a clarificar que la glucoquinasa de las células beta del páncreas se expresa localmente de manera limitada en los cerebros de ratas, especialmente en el hipotálamo ventromedial (VMH) del mismo. Aproximadamente el 20% de neurocitos en el VHM se denominan neuronas responsables de la glucosa, y hasta este momento se ha considerado que pueden jugar un papel importante en el control del peso corporal. Cuando la glucosa se administra a un cerebro de rata, entonces reduce la cantidad de ingestión; pero cuando el metabolismo de la glucosa se retarda mediante la administración intracerebral de la glucosalina, un análogo de glucosa, provoca después hiperfagia. A partir de un experimento electrofisiológico, se admite que las neuronas responsables de la glucosa se activan de acuerdo con un cambio de concentración de glucosa fisiológica (5 a 20 mM), pero cuando el metabolismo de la glucosa está inhibido por la glucosalina o similares, después su actividad se retarda. En el sistema sensible a la concentración de glucosa en el VHM, un metabolismo mediado por la glucosa se anticipa del mismo modo que la secreción de insulina en las células beta del páncreas. De acuerdo con lo

anterior, puede existir una posibilidad de que una sustancia para la activación de la glucoquinasa en VHM, además del hígado y las células beta del páncreas, puedan ser eficaces no solamente para la corrección del nivel de azúcar en sangre sino también como una solución de la obesidad que es problemática en muchos pacientes de diabetes de tipo II.

A partir de la descripción anterior, un compuesto que tiene un efecto de activación de la glucoquinasa es útil para remediar y/o prevenir la diabetes, o para remediar y/o prevenir las complicaciones crónicas de la diabetes tales como retinopatía, neuropatía, neurosis, cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, y además para remediar y/o prevenir la obesidad.

Para los derivados de bencimidazol, por ejemplo, se describe un compuesto de la siguiente fórmula

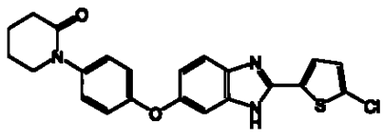
[por ejemplo, véase JP-A 2000-026430]:



El compuesto de la fórmula anterior tiene un sustituyente en la posición 2 del esqueleto de bencimidazol del mismo, pero el sustituyente es 4-clorofenilo y difiere del anillo A en la presente invención.

Además, el uso del compuesto es para un inhibidor de la producción de la interleuquina, y no se proporciona ninguna descripción que indique que el compuesto puede ser útil para remediar y/o prevenir la diabetes ni la descripción que lo sugiere.

Por ejemplo, para los compuestos de bencimidazol también se describe un compuesto un compuesto de la siguiente fórmula (por ejemplo, véase WO2004017963):



El compuesto de la fórmula anterior tiene solamente un sustituyente sobre el anillo de benceno del esqueleto de bencimidazol del mismo, y aunque tiene un sustituyente en la posición 2 del esqueleto de bencimidazol, es sustituyente es 5-clorotienilo y difiere del anillo A en la presente invención.

Además, el uso del compuesto es para un inhibidor del factor Xa y factor VIIa, y no se proporciona ninguna descripción que indique que el compuesto puede ser útil para remediar y/o prevenir la diabetes ni la descripción que lo sugiere.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

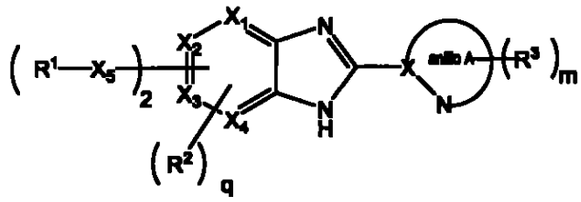
PROBLEMAS QUE LA INVENCIÓN RESUELVE

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado novedoso de imidazol 2-heteroaril sustituido y un activador de la glucoquinasa que los comprende, proporcionando especialmente un remedio y/o prevención para la diabetes y obesidad.

Los presentes inventores han estudiado de manera asidua como desarrollar una medicina novedosa para la diabetes, que tiene una potencia farmacéutica sobre la de las medicinas ya existentes anteriormente mencionadas para la diabetes debido a este efecto diferente del de las medicinas ya existentes y que tienen una potencia farmacéutica adicional, y como resultado, han encontrado que un derivado novedoso de imidazol 2- heteroaril sustituido tiene un efecto activador de la glucoquinasa y han completado la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto de fórmula (I-0):



(I-0)

en al que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II), teniendo opcionalmente en el anillo entre 1 y 3 hetero átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno pero exceptuando que el átomo de nitrógeno de N* en la fórmula II:



(II) ,

o representa un anillo gemelo del anillo hetero aromático que contiene nitrógeno condensado con un fenilo o un piridilo;

R^1 representa un arilo, o representa un anillo monocíclico o heterocíclico gemelo de 4- a 10-miembros que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y R^1 puede estar independientemente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo hetero alifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces;

R^2 independientemente representa un hidroxi, un formilo, $-CH_{3-s}F_s$, $-OCH_{3-s}F_s$, un amino, CN,

un halógeno, un alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_{1-4}OH$;

R^3 representa un alquilo $-C_{1-6}$, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, un $-C(O)-O$ alquilo C_{1-6}, un $-(CH_2)_{1-6}-O$ alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, un ciano, un $-C(O)$-alquiloC_{1-6}, un halógeno, un alquenilo $-C_{2-6}$, un $-O$ alquilo C_{1-6}, -COOH, -OH o un oxo;

R^4 independientemente representa un alquilo $-C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, entre 1 y 3 hidroxilos, halógenos, $-OC(O)$-alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 halógenos, o $-O$ alquilos C_{1-6},

un - cicloalquilo C_{3-7},

un -cicloalquenilo C_{2-6},

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$,

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,

un $-O$-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$,

un $-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6},

un $-C(O)$-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno, un amino, CN, un hidroxi, un $-O$-alquilo C_{1-6}, $-CH_{3-n}F_n$, un $-OC(O)$-alquilo C_{1-6}, un $-N$(alquil C_{1-6})$C(O)O$-alquilo C_{1-6}, un $-NH-C(O)O$-alquilo C_{1-6}, un fenilo, $-N(R^{51})R^{52}$, un $-NH-C(O)$-alquilo C_{1-6}, un $-N$(alquil C_{1-6})$-C(O)$-alquilo C_{1-6} o un - $NH-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}),

a $-C(S)$-cicloalquilo C_{3-7},

a $-C(S)$-alquilo C_{1-6},

a $-C(O)-O$-alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,

un $-C(O)$-arilo opcionalmente sustituido con un halógeno,

un $-C(O)$-anillo hetero aromático,

un $-C(O)$-anillo hetero alifático,

un anillo hetero opcionalmente sustituido con un -alquilo C_{1-6} (el -alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o un $-O$-alquilo C_{1-6})),

un fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6}, un $-O$-alquilo C_{1-6},

un halógeno, CN, un formilo, COOH, un amino, un oxo, un hidroxi, un hidroxiamidino o un nitro;

R^{51} y R^{52} cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un -alquilo C_{1-6}; o el átomo de nitrógeno, R^{51} y R^{52} juntos forman un anillo hetero de 4- a 7-miembros;

R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6},

R^{54} representa un -alquilo C_{1-6}, o

los alquilos para R^{53} y R^{54} y $-N-C(O)-$ juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros, o

los alquilo para R^{53} y R^{54} y $-N-C(O)-O-$ juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de

4- a 7-miembros (el anillo hetero alifático puede estar sustituido con un oxo, o el anillo hetero alifático puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo);

X_5 representa -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, un enlace sencillo o un -O-alquilo C_{1-6}-;

a independientemente indica un número entero de 1, 2 ó 3;

q indica un número entero de 0 a 2;

m indica un número entero de 0 a 2, pero exceptuando un caso en el que uno de los X_5 es -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-, y el otro de los X_5 es un enlace sencillo, y R^1 es un arilo, a un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el arilo puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, un caso en el que X_5 son ambos enlaces sencillos, o un caso en el que los R^1 son ambos anillos hetero alifáticos, o su sal farmacéuticamente aceptable.

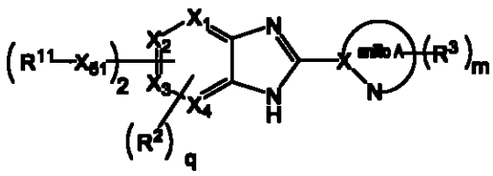
La invención también se refiere a:

(2) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (1), en el que en la fórmula (I-0), X_1 a X_4 son todos átomos de carbono; y

(3) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (1), en el que en la fórmula (I-0), X_5 es -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace sencillo.

La invención también se refiere a:

(4) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (1), en el que el compuesto de fórmula (I-0) está representado por la fórmula (I-1):



(I-1)

en la que:

R^{11} representa un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-; y los otros símbolos tienen el mismo significado que antes.

La invención también se refiere a:

(5) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (4), en el que en la fórmula (I-1), los R^{11} son ambos fenilos opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4;

(6) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (4), en el que en la fórmula (I-1), los R^{11} son ambos anillos hetero aromáticos que contienen nitrógeno de 5- ó 6-miembros que tienen entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede

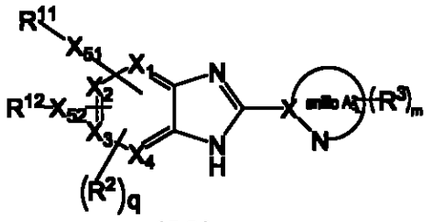
29

estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y

(7) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (4), en el que en la fórmula (I-1), uno de los R^{11} es un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y el otro de los R^{11} es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4.

La invención también se refiere a:

(8) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I-0), que está representado por la fórmula (I-2):



(I-2)

en la que:

R^{11} representa un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y

R^{12} representa un anillo hetero que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros que tiene, como el átomo hetero que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y R^{12} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo hetero alifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces);

X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$;

X_{52} representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o un enlace sencillo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.

La invención también se refiere a:

(9) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (8), en el que en la fórmula (I-2), R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el hetero átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y X_{52} es un enlace sencillo; o R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el

29

átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene, en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero de 5 a 7 miembros puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y X_{52} es -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-;

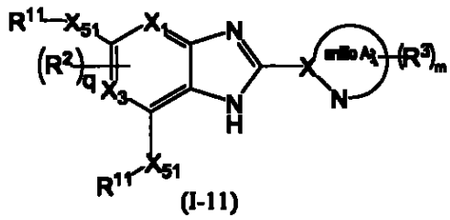
(10) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (8), en el que en la fórmula (I-2), R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el hetero átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), y X_{52} es un enlace sencillo;

(11) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (8), en el que en la fórmula (I-2), R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye en anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y que tiene en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero de 5 a 7 miembros puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4 y X_{52} -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-; y

(12) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (8), en el que en la fórmula (I-2), R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye en anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y que tiene en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4 y X_{52} - O-.

La invención también se refiere a:

(13) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I-1), que está representado por la fórmula (I-11):



(I-11)

en la que:

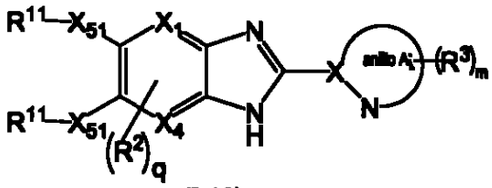
tienen los mismos significados que antes;

(14) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (13), que está

31

representado por la fórmula (I-12) en al que los X_{51} son ambos -O-;

(15) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I-1), que está representado por la fórmula (I-12):



(I-12)

en la que:

los símbolos tienen los mismos significados que antes; y

(16) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (15), en el que en la fórmula (I-12), los X_{51} son ambos -O-.

La invención también se refiere a:

(17) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (10), en el que en la fórmula (I-2), R^{12} está representado por la fórmula (III-1):



(III-1)

o una fórmula (III-2):



(III-2)

en el que n indica un número entero de entre 1 y 3; R^{41} tiene el mismo significado que R^4.

La invención también se refiere a:

(18) Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior (1) a (17), en el que el anillo A es un tiazolilo, un imidazolilo, un isotiazolilo, un tiadiazolilo, un oxadiazolilo, un triazolilo, un oxazolilo, un isoxazolilo, un pirazinilo, un piridilo, un piridazinilo, un pirazolilo o un pirimidinilo, que puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4.

La invención también se refiere a:

(18) Un compuesto de fórmula (I-0), que tiene el siguiente significado:

La invención también se refiere a:

(19) Un compuesto de fórmula (I-0), que tiene el siguiente significado:

5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-(metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

41

32

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-(tetrazol-5-il)-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

32

5-(2-difluorometoxipiridin-3-iloxi)-6-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,3-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,5-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(2-(6-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-hidroximetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida,

2-hidroxi-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-1-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-fluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)piridina-2-carbonitrilo,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metilamino-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-acetamida,

1-(2-(2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-acetamida,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(metoximetil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol monotrifluoroacetato,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)piridin-2(1H)-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

(2-(2-(5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)metilamina,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(6-metoximetilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanol,

2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxamida,

5'-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

35

6-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidina-2-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)etanona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

N-metil-2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanamina,

6-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona,

1-(1-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)-etanona,

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)etanona, o

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-etanona, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a:

(20) una composición farmacéutica que comprende (1) a (3), que se usa para el remedio, prevención y/o retardo de la aparición de la diabetes de tipo II:

(1) un compuesto descrito en uno cualquiera de los anteriores (1) a (19),

(2) uno o más compuestos seleccionados entre los siguientes grupos (a) a (h):

(a) cualquier otro activador de la glucoquinasa,

(b) una bis-guanida,

(c) un agonista PPAR,

(d) una insulina,

(e) una somatostatina,

(f) un inhibidor de la α-glucosidasa,

(g) una insulina, y

(h) un inhibidor de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV),

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

35

(21) un activador de la glucoquinasa que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en uno cualquiera de los anteriores (1) a (19), como el ingrediente activo del mismo;;

(22) una medicina para el remedio y/o prevención de la diabetes, que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable descrito en uno cualquiera de los anteriores (1) a (20), como el ingrediente activo del mismo; y

(23) un remedio y/o prevención de la diabetes, que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable descrito en uno cualquiera de los anteriores (1) a (20), como el ingrediente activo del mismo.

LA MEJOR FORMA PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

Los significados de los términos usados en esta descripción se describen más adelante, y los compuestos de la invención se describen en más detalle en esta memoria descriptiva más adelante.

Salvo que se especifique de otra manera en esta descripción, los siguientes grupos tienen los significados descritos más adelante.

"Arilo" significa preferiblemente un anillo hidrocarburo aromático que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo,, fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo. De aquellos, se prefieren fenilo y naftilo; y el más preferido es fenilo.

"Alquilo C_{1-6} " significa un alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, isopentilo, 1,1-dimetilopropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilopentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilopropilo, 1-etil-2-metilopropilo.

"Alquenilo C_{2-6} " significa un alquenilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, alilo, 2-propenilo, 1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

"Halógeno" significa, flúor, cloro, bromo o yodo.

"-$(CH_2)_{1-6}$-OH" incluye, por ejemplo, hidroximetileno, hidroxietileno.

"Alquilo -O-C_{1-6} " incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi o terc-butoxi.

"-$(CH_2)_{1-6}$-O alquilo C_{1-6} " incluye, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, propiloximetilo, isopropiloximetilo.

"-C(O)-alquilo C_{1-6}" incluye, por ejemplo, acetilo, etilocarbonilo, isopropilcarbonilo, propilcarbonilo.

"-C(O)Oalquilo C_{1-6}" incluye, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.

"-$(CH_2)_{1-6}$-NH_2" incluye, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo.

37

"-NH-alquilo C_{1-6}" incluye, por ejemplo, metiloamino, etiloamino, propilamino o 2- metilbutil-amino.

"-N-di-(alquilo C_{1-6})" significa un grupo de los mismos o diferentes, definidos anteriormente "alquilo C_{1-6}" combinados con N, e incluyen, por ejemplo, dimetiloamino, etilopropilamino, 2- metilbutil-1-metiloamino. En "-N-di-(alquil C_{1-6})", los mismos o diferentes alquilos C_{1-4} pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno. Los ejemplos del anillo son piperidina, pirrolidina

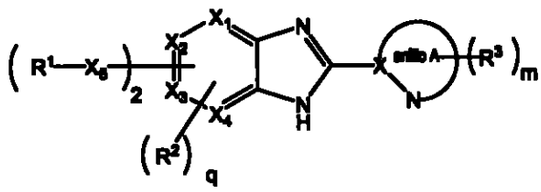
"$-CH_{3-a}F_a$" significa un grupo derivado del metilo sustituyendo entre 1 y 3 átomos de hidrógeno en él con átomos de flúor, e incluye, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo o fluorometilo.

"$-OCH_{3-a}F_a$" significa un grupo del "$-CH_{3-a}F_a$" definido anteriormente combinado con un átomo de oxígeno, e incluye, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi o fluorometoxi.

a indica un número entero entre 1 y 3.

Para la descripción de una manera más concreta de los compuestos de la invención, los símbolos usados en las fórmulas (I-0), (I-1), (I-2), (I-11) o (I-12) se describen con referencia a sus ejemplos concretos.

Se describen los compuestos de fórmula (I-0) se la invención.



(I-0)

X_5 representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, un enlace sencillo o un -O- alquilo C_{1-6}.

R^1 representa un arilo, o representa un anillo hetero monocíclico o cíclico gemelo de 4 a 10 miembros que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

"Arilo" para R^1 puede ser el mismo que el arilo definido anteriormente, preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo, más preferiblemente fenilo.

"Anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o de 9 a 10 miembros hetero condensado que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" representado por R^1 significa un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros o hetero alifático cíclico gemelo de 9 ó 10 miembros o anillo hetero aromático como un total del anillo en el que entre 1 y 4 átomos constituyentes del anillo del anillo hetero son hetero átomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y los otros átomos de los átomos constituyentes de anillo hetero son átomos de carbono.

En el caso en el que el anillo hetero tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, entonces el átomo de nitrógeno puede formar un N-óxido.

En el caso en que los anillo hetero tiene 2 ó 3 átomos hetero en el anillo, entonces los átomos hetero pueden ser iguales o diferentes.

37

En el caso en el que el anillo hetero es un anillo hetero alifático, entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo.

En el caso en que el anillo hetero es un anillo hetero alifático, entonces el metileno en el anillo hetero puede estas sustituido con un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y además, el átomo de azufre se puede oxidar para que sea un sulfenilo o sulfonilo.

El anillo hetero incluye, por ejemplo, azetidinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, azepanilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2-benzoxolinonilo, 1,1-dioxotetrahidrothienilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-[1,3,4]-(4-triazolinilo), 2-oxazolidinonilo, 5,6-dihidrouracililo, 1,3-benzodioxolilo, [1,2,4]-oxadiazolinilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptilol, 4-tiazolidonilo, morfolinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, isoxazolilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, 1-oxo-1,3-dihidroisoindolilo, piperazinilo, thiomorfolino, 1,1-dioxotiomorpholino, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, [1,2,4]-triazolilo, [1,2,3]-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, 4-piridonilo, quinolilo o isoquinolilo.

De aquellos, el anillo hetero monocíclico de 4 a 7 miembros concretamente incluye, por ejemplo, azetidinilo, isoxazolilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxopirrolidonilo, morfolino, tetrahidrofuranilo, azepanilo, piperidilo, piperazinilo, thiomorfolino, tetrahidropiranilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, indolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo.

De aquellos, el anillo hetero alifático monocíclico de 4- a 7-miembros concretamente incluye, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, morpholino, thiomorpholino, homopiperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo.

De aquellos, el anillo hetero aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros concretamente incluye, por ejemplo, pirrolilo, furilo, thienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo.

De aquellos, el anillo hetero condensado de 9 ó 10 miembros concretamente incluye, por ejemplo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, piridoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, indolidinilo, isoindolilo, pteridinilo o naftiridinilo.

El anillo hetero es preferiblemente un anillo hetero alifático monocíclico de 4 a 7 miembros o un anillo hetero aromático de 5 ó 6 miembros en el que al menos un átomo constituyente del anillo hetero es un átomo de nitrógeno.

R^1 puede estar sustituido entre 1 y 3 R^4.

R^4 independientemente representa un -alquilo C_{1-6} (el alquilo puede estar sustituido con el mismo o diferente entre 1 y 3 hidroxilo, halógenos, -OC(O)-alquilos C_{1-6} (el alquilo puede estar sustituido con entre 1 y 3 halógenos) o -Oalquilos C_{1-6}),

un -cicloalquilo C_{3-8},

un -alquenilo C_{2-6},

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$,

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,

un -O-alquilo C_{1-6} (el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$),

un $-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6},

un -C(O)-alquilo C_{1-6} (el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno, un amino, CN, un hidroxi, un -O-alquilo C_{1-6}, $-CH_{3-a}F_a$, un -OC(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})C(O)O-alquilo C_{1-6}, un fenilo, $-N(R^{51})R^{52}$, un -NH-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6} o un $-NH-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}),

un -C(O)-cicloalquilo C_{3-8},

un -C(S)-alquilo C_{1-6},

un -C(O)-O-alquilo C_{1-6},

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,

un -C(O)-arilo (el arilo puede estar sustituido con un halógeno),

un -C(O)-anillo hetero aromático,

un -C(O)-anillo hetero alifático,

un anillo hetero (el anillo hetero puede estar sustituido con un -alquilo C_{1-6} (el -alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o un -O-alquilo C_{1-6})),

un fenilo, (el fenilo puede estar sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6}, un -O-alquilo C_{1-6}),

un halógeno, CN, un formilo, COOH, un amino, un oxo, un hidroxi, un hidroxiamidino o un nitro;

"Halógeno" para R^4 significa lo mismo como se ha definido el grupo anteriormente.

"-Alquilo C_{1-6} " para R^4 significa alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, isopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1- etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo.

"-Alquilo C_{1-6} " puede estar sustituido con entre 1 y 3 hidroxilo, halógenos, -OC(O)-alquilos C_{1-6} (el alquilo puede estar sustituido con entre 1 y 3 halógenos) o -O-alquilos C_{1-6}.

En el caso en el que "-alquilo C_{1-6} " tiene 2 ó 3 de los sustituyentes mencionados anteriormente, pueden ser iguales o diferentes.

El halógeno para el sustituyente incluye el mismo que aquellos para el halógeno definido anteriormente.

El -OC(O)-alquilo C_{1-6} para el sustituyente incluye, por ejemplo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi.

40

El -OC(O)-alquilo C_{1-6} para el sustituyente puede estar sustituido con entre 1 y 3 de los átomos de halógeno definidos anteriormente.

El -O-aqluilo C_{1-6} para el sustituyente incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

"-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6} " para R^4 significa un grupo de -$S(O)_{0-2}$- combinado con el -alquilo C_{1-6} definido anteriormente, incluyendo, por ejemplo, -S-etilo, -S-metilo, -S-isopropilo, -S-propilo, -$S(O)_2$-metilo, -$S(O)_2$-etilo.

El -alquilo C_{1-6} en "-$S(O)_{0-2}$-alquiloC_{1-6} " puede estar sustituido con un hidroxi.

"-Cicloalquilo C_{3-8} " para R^4 incluyen los mismos que aquellos del grupo definido anteriormente.

"-Alquenilo C_{2-6} " para R^4 incluyen los mismos que aquellos del grupo definido anteriormente.

"$C(O)N(R^{51})R^{52}$" para R^4 significa un grupo carbamoílo sustituido o no sustituido, o significa un anillo hetero alifático de 4 a 7 miembros formado junto por N, R^{51} y R^{52} y combinado con el carbonilo.

De "$C(O)N(R^{51})R^{52}$" para R^4, el carbamoílo sustituido o no sustituido incluye, por ejemplo, carbamoílo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, propilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, isopropilmetilcarbamoílo, diisopropilcarbamoílo, dietilcarbamoílo.

De "$C(O)N(R^{51})R^{52}$" para R^4, el anillo hetero alifático de 4 a 7 miembros formado junto por N, R^{51} y R^{52} concretamente incluye, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino. De acuerdo con lo anterior, $C(O)N(R^{51})R^{52}$ incluye azetidina-1-carbonilo, pirrolidina-1-carbonilo, piperidina-1-carbonilo, piperazina-1-carbonilo, morfoline-1-carbonilo.

"-C(O)-O-alquilo C_{1-6}" para R^4 puede ser el mismo que se ha definido anteriormente "-C(O)-O-alquilo C_{1-6} ".

"-O-alquilo C_{1-6} " para R^4 may be the same as the above-defined "-O-alquilo C_{1-6} ".

El -O-alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$.

"-C(O)-alquilo C_{1-6} " para R^4 puede ser el mismo como se ha definido anteriormente "-C(O)-alquilo C_{1-6}".

El "-C(O)-alquilo C_{1-6}" puede estar sustituido con un halógeno, un amino, -$CH_{3-a}F_a$, CN, un hidroxi, un -O-alquilo C_{1-6}, un -O-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N-(alquil C_{1-6})-C(O)O-alquiloC_{1-6}, un -NH-C(O)O-alquilo C_{1-6}, un fenilo, -$N(R^{51})R^{52}$, un -NH-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N-(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6} o un -NH-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}.

"Halógeno" para el sustituyente como el halógeno definido anteriormente.

"-$CH_{3-a}F_a$" para el sustituyente puede ser el mismo que "-$CH_{3-a}F_a$" definido anteriormente.

"-O-alquilo C_{1-6}" para el sustituyente puede ser el mismo que "-O-alquilo C_{1-6}" definido anteriormente.

"-O-C(O)-alquilo C_{1-6} " para el sustituyente puede ser el mismo que "-O-C(O)-alquilo C_{1-6} " definido anteriormente.

"-N-(alquil C_{1-6})-C(O)O-alquilo C_{1-6} " para el sustituyente significa un grupo de -N-(alquilo C_{1-}

40

41

$_6$)- como combinado con el -C(O)O-alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente, y concretamente incluye, por ejemplo, -N(Me)-C(O)O-terc-butilo.

"-NH-C(O)O-alquilo C_{1-6}" para el sustituyente significa un grupo de -NH- como combinado con el -C(O)O-alquilo C_{1-6} mencionado anteriormente, y concretamente incluye, -NH-C(O)O-metilo, -NH-C(O)O-etilo, -NH-C(O)O-isopropilo, -NH-C(O)-propilo.

"-N(R^{51})R^{52}" para el sustituyente puede ser el mismo que "-N(R^{51})R^{52}" como se ha definido anteriormente.

"-NH-C(O)-alquilo C_{1-6} " para el sustituyente significa un grupo de -NH-C(O)- combinado con el -alquilo C_{1-6} definido anteriormente, y concretamente incluye, por ejemplo, -NH-C(O)-metilo, -NH-C(O)-etilo, -NH-C(O)-isopropilo, -NH-C(O)-propilo.

"-N-(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6}" para el sustituyente significa un grupo de -N-(alquil C_{1-6})-C(O)- como combinado con el definido anteriormente)-alquilo C_{1-6}, y concretamente incluye, por ejemplo, -N(metil)-C(O)-metilo, -N(metil)-C(O)-etilo, -N(etil)-C(O)-isopropilo, -N(metil)-C(O)-isopropilo, - N(isopropil)-C(O)-metil.

El -NH-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6} para el sustituyente significa un grupo de -NH- como combinado con el -$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6} definido anteriormente, y concretamente incluye, por ejemplo, -NH-$S(O)_2$-metilo, -NH-$S(O)_2$-etilo, -NH-$S(O)_2$-isopropilo.

"-C(O)-alquilo C_{1-6}" teniendo opcionalmente el sustituyente mencionado anteriormente sobre el alquilo C_{1-6} concretamente incluye, por ejemplo, fluorometilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, cianometilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, 2-hidroxietilcarbonilo, methoximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo, N-metilaminocarbonilo, 2-feniletilcarbonilo.

"-C(S)-alquilo C_{1-6}" para R^4 significa un grupo de -C(S)- como combinado con el "-alquilo C_{1-6}" definido anteriormente, y concretamente incluye, por ejemplo, -C(S)-metilo, -C(S)-etilo, -C(S)-isopropilo, -C(S)-propilo.

En "-$(CH_2)_{0-4}$-N(R^{53})-C(O)-R^{54}" para R^4, R^{53} significa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6}; u R^{54} significa un -alquilo C_{1-6}; o en -N(R^{53})-C(O)-R^{54} en "-$(CH_2)_{0-4}$-N(R^{53})-C(O)-R^{54}", -N-C(O)- y R^{53} y R^{54} pueden juntos formar un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros (el anillo hetero puede estar sustituido con un oxo, y puede tener un 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo).

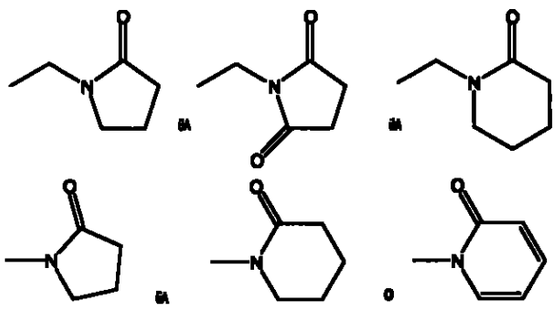
"-$(CH_2)_{0-4}$-N(R^{53})-C(O)-R^{54}" en el que R^{53} es un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6} y R^{54} es un -alquilo C_{1-6} concretamente incluye, por ejemplo, -CH_2-NH-C(O)-metilo, -CH_2-NH-C(O)-etilo, -CH_2-NH-C(O)-isopropilo, -CH_2-NH-C(O)-propilo, -CH_2-N(metil)-C(O)-metilo, -CH_2-N(etil)-C(O)-metilo, -NH-C(O)-metil, -NH-C(O)-etilo, -NH-C(O)-isopropilo, -NH-C(O)-propilo, -N(metil)-C(O)-metilo, -N(etil)-C(O)-metilo.

En el caso en el que -N-C(O)- y los alquilos C_{1-6} para R^{53} y R^{54} juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros (el anillo hetero puede estar sustituido con un oxo, y puede tener 1 o 2 dobles enlaces en el anillo), "-$(CH_2)_{0-4}$-N(R^{53})-C(O)-R^{54}" concretamente incluye, por

41

42

ejemplo, grupos de la siguiente fórmula (IV):

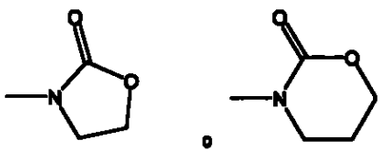


(IV)

En "-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}" para R^4, R^{55} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6}; y R^{56} representa un -alquilo C_{1-6}; o en -N(R^{55})-C(O)-O-R^{56} en "-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}", -N-C(O)-O- y los alquilo para R^{55} y R^{56} juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7 miembros.

En el caso en que R^{55} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6}, y R^{56} representa un -alquilo C_{1-6}, "-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}" concretamente incluye, por ejemplo, -NH-C(O)-O-metilo, -NH-C(O)-O-etilo, -NH-C(O)-O-isopropilo, -NH-C(O)-O-propilo, -N(metil)-C(O)-O-metilo, -N(etilo)-C(O)-O-metilo.

En el caso en el que -N-C(O)-O- y los alquilos C_{1-6} para R^{55} y R^{56} juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7 miembros, "-N(R^{53})-C(O)-R^{54}" concretamente incluye, por ejemplo, grupos de la siguiente fórmula (V):



(V)

"-C(O)-arilo" para R^4 significa un grupo de un carbonilo como se combina con el arilo definido anteriormente, y concretamente incluye, por ejemplo, benzoílo, naftilcarbonilo.

El arilo en el "-C(O)-arilo" puede estar sustituido con entre 1 y 3 átomos de halógenos definidos anteriormente.

En el caso en el que el grupo tiene 2 ó 3 átomos de halógenos para los sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

"-C(O)-anillo hetero aromático" para R^4 significa un grupo de un carbonilo con el anillo hetero aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros definido anteriormente o anillo hetero aromático cíclico gemelo de 9 ó 10 miembros y concretamente incluye, por ejemplo, -C(O)-pirrolilo, -C(O)-furilo, -C(O)-tienilo, -C(O)-, -C(O)-pirazolilo, -C(O)-isoxazolilo, -C(O)-isotiazolilo, -C(O)-imidazolilo, -C(O)-oxazolilo, -C(O)-tiazolilo, -C(O)-triazolilo, -C(O)-oxadiazolilo, -C(O)-tiadiazolilo, -C(O)-tetrazolilo, -C(O)-piridilo, -C(O)-pirazinilo, -C(O)-pirimidinilo, -C(O)-piridazinilo.

42

43

"-C(O)-anillo hetero aromático" para R^4 significa un grupo de un carbonilo como se combina con el anteriormente mencionado, anillo hetero alifático monocíclico de 4 a 7 miembros y concretamente incluye, por ejemplo, -C(O)-azetidinilo, -C(O)-pirrolidinilo, -C(O)-piperidino, -C(O)-piperidinilo, -C(O)-azepanilo, -C(O)-piperazinilo, -C(O)-morfolino, -C(O)-tiomorfolino, -C(O)-homopiperazinilo, -C(O)-imidazolidinilo, -C(O)-pirazolidinilo.

"Anillo hetero" para R^4 puede ser el mismo que los del "anillo hetero" para R^1.

El anillo hetero puede estar sustituido con entre 1 y 3 -alquilos C_{1-6}-, halógenos o -O-alquilos C_{1-6}.

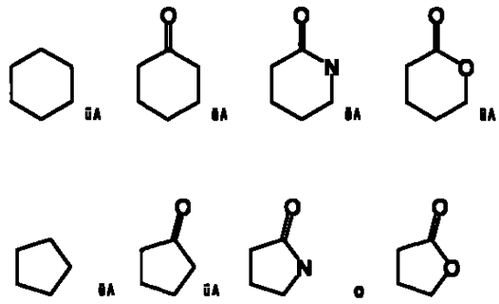
En el caso en el que el anillo esté sustituido con 2 ó 3 de tales sustituyentes, entonces pueden ser iguales o diferentes.

El -alquilo C_{1-6}, halógeno y -O-alquilo C_{1-6}- para los sustituyentes pueden iguales que los mencionados en esta memoria descriptiva anteriormente para los grupos.

"Halógeno" para R^4 pueden ser iguales que el "halógeno" definido anteriormente.

"Fenilo" para R^4 puede estar sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6} o un -O-alquilo C_{1-6}.

En el caso en que R^1 tiene 2 ó 3 R^4, entonces los mismos o diferentes R^4 pueden juntos formar un anillo de 4 a 6 miembros que concretamente incluye, por ejemplo, , los grupos de la siguiente fórmula (VI):



(VI)

$-X_5-$ representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, un enlace sencillo o -O-alquilo C_{1-6}.

Preferiblemente, $-X_5-$ es -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o un enlace sencillo.

R^1-X_5- (R^1 puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) concretamente incluye, por ejemplo, fenilsulfanilo, fenoxi, benciloxi, fenetiloxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 2-ciano-6-fluorofenoxi, 2-carbamoilfenoxi, 3-carbamoilfenoxi, 4-carbamoilfenoxi, 2-fluoro-6-carbamoilfenoxi, 2-metilcarbamoilfenoxi, 3-metilcarbamoilfenoxi, 4-metilcarbamoilfenoxi, 2-dimetilcarbamoilfenoxi, 3-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 2-metoxi-fenoxi, 3-metoxifenoxi, 4- metoxifenoxi, 4-metoximetilfenoxi, 2-isopropilfenoxi, 3-isopropilfenoxi, 4-isopropilfenoxi-2- metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2-etilfenoxi, 3-etilfenoxi, 4-etilfenoxi, 2- acetilfenoxi, 3-acetilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 2-metanosulfonil-fenoxi, 3-metanosulfonilfenoxi, 3-cloro-4-metanosulfonilfenoxi, 4- metanosulfonilfenoxi, 2-etanosulfonilfenoxi, 3-etanosulfonilfenoxi, 4-etanosulfonilfenoxi, 2-metoxicarbonilfenoxi, 3-

43

metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 2-etoxicarbonilfenoxi, 3-etoxicarbonilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 2-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 2-hidroximetilfenoxi, 3-hidroximetilfenoxi, 4-hidroximetilfenoxi, 2-hidroxietilfenoxi, 3-hidroxietilfenoxi, 4-hidroxietilfenoxi, 2-formilfenoxi, 3-formilfenoxi, 4-formilfenoxi, 2-(1-hidroxietil)fenoxi, 3-(1-hidroxietil)fenoxi, 4-(1-hidroxietil)fenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 2,5-difluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-di-fluorometoxifenoxi, 3-difluorometoxifenoxi, 4-difluorometoxifenoxi, 2-trifluorometoxifenoxi, 3-trifluorometoxifenoxi, 4-trifluorometoxifenoxi, 2-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 3-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 2-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 2-metoxifenilsulfanilo, 3-metoxifenilsulfanilo, 4-metoxifenilsulfanilo, 2-metoxifenilmetilsulfanilo, 3-metoxifenilmetilsulfanilo, 4-metoxifenilmetilsulfanilo, 2-(5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]oxadiazol-3- il)fenoxi, 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3- il)fenoxi, 2-(N-hidroxiamidino)fenoxi, 3-(N-hidroxiamidino)fenoxi, 4-(N-hidroxiamidino)fenoxi, 2'- fluorobifenil-4-iloxi, piridin-2-ilsulfanilo, piridin-3-ilsulfanilo, piridin-4-ilsulfanilo, piridin-4-ilsulfonilaminopiridiil-2-iloxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, 2-metoxipiridin-3-iloxi, 2-metoxipiridin-4-iloxi, 6-metoxipiridin-3-iloxi, 6-metoxipiridin-2-iloxi, 3-metoxipiridin-2-iloxi, 4-metoxipiridin-2-iloxi, 5-metoxipiridin-2-iloxi, 6-metoximetilpiridin-3-iloxi, 2-difluorometoxipiridin-3-iloxi, 4-difluorometoxipiridin-3-iloxi, 6-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 5-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 4-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 3-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 6-ciano-piridin-3-iloxi, 4-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi, 6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi, 4-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 2-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi, 2-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 2-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 2-cloropiridin-3-iloxi, 6-acetilamino-piridin-3-iloxi, 2-oxo-2H-[1,3']bipiridin-6'-iloxi, 4-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 5-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 6-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 2-metilpiridin-4-ilsulfanilo, 3-metilpiridin-4-ilsulfanilo, 4-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 5-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 6-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 2-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 3-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 4-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 5-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 6-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 5-bromopiridin-2-iloxi, 6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin)-3-iloxi, 6-([1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin)-3-iloxi, 1H-imidazol-2-ilsulfanilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo, 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo, 6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-iloxi, 5-(2-oxo-oxadiazolidin-3-il)piridin-2-iloxi, 6-pirazin-2-il-piridin-3-iloxi, 1-acetilpirrolidin-2-ilo, 2-acetilpirrolidin-1-ilo, 1-acetil-3-fluoro-pirrolidin-2-ilo, 1-acetil-5-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-acetilpiperidin-2-ilo, 1-etilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-etilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-n-propilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-n-propilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 1-n- propilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropil-pirrolidin-1-ilo, 1-isopropil- piperidin-2-ilo, 1-hidroxietilcarbonil-

45

pirrolidin-2-ilo, 2-hidroxietilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-hidroxietilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-hidroximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-hidroximetilcarbonil- pirrolidin-1-ilo, 1-hidroximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metoximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metoximetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-metoximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-etoximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etoximetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-etoximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpirrolidin-2-ilo, 2-etilpirrolidin-1-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo, 1-fenilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-fenilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-fenilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-fenetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-fenetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-fenetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-bencilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-bencilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-bencilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-dimetilaminometilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-dimetilaminometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-dimetilaminometilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metilaminometilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metilaminometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-metilaminometilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-ciclohexilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-ciclohexilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-il-piperidin-2-ilo, 1-ciclopentilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-ciclopentilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-ciclopentilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)-pirrolidin-2-ilo, 2-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)pirrolidin-1-ilo, 1-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)piperidin-2-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-2-ilo, 1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 1-etanosulfonil-piperidin-2-ilo, 1-isopropilsulfonilo-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropilsulfonilo-pirrolidin-1-ilo, 1-isopropilsulfonilo-piperidin-2-ilo, 1-carbamoil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoil-pirrolidin- 1-ilo, 1-carbamoil-piperidin-2-ilo, 1-carbamoilmetil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoilmetil-pirrolidin-1-ilo, 1-carbamoilmetil-piperidin-2-ilo, 1-carbamoiletil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoiletil-pirrolidin-1-ilo, 1-carbamoiletil-piperidin-2-ilo, 1-(pirrolidin-2-ilcarbonil)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirrolidin-2-ilcarbonil)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-piperidin-2-ilo, 1-(pirimidinil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirimidinil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirimidinil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(pirazinil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirazinil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirazinil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(piridil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(piridil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(piridil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(piridil-3-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(piridil-3-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(piridil-3-il)piperidin-2-ilo, 1-trifluorometilcarbonil-piridin-2-ilo, 2-trifluorometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-trifluorometilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidin-2-ilo, 1-(2-metilaminoacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-metilaminoacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-metilaminoacetil)piperidin-2-ilo, 1-(2-dimetilaminoacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-dimetilaminoacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-2-ilo, 1-n-propilaminoacetil-pirrolidin-2-ilo, 2-n-propilaminoacetil-pirrolidin-1-ilo, 1-n-propilaminoacetil-piperidin-2-ilo, 1-isopropilaminoacetil-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropilaminoacetil-pirrolidin-1-ilo, 1-isopropilaminoacetil-piperidin-2-ilo.

45

46

El anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros de fórmula (II), que tiene opcionalmente en el anillo, entre 1 y 3 átomos hetero seleccionado entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (exceptuando el átomo de nitrógeno de N* en la fórmula II).



(II) ,

o representa un grupo del anillo hetero aromático de 5 ó 6 miembros condensado con un fenilo o un piridilo.

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

Más concretamente, el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros para el anillo A incluye, por ejemplo, tiazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridilo, piridazinilo, pirazolilo, pirimidinilo. De aquellos, se prefiere tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridilo, piridazinilo, triazolilo o pirazolilo; y se prefiere más piridilo, pirazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo o pirazolilo.

Más concretamente, el anillo gemelo del anillo aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros condensado con un fenilo o un piridilo para el anillo A incluye, por ejemplo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, piridotiazolilo, benzotiazolilo.

El anillo A es preferentemente un anillo aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros.

El anillo A puede tener, en el anillo, 1 ó 2 sustituyentes mencionados en esta memoria descriptiva anteriormente para R^3. En el caso en el que el anillo A tiene dos tales sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

Concretamente, R^3 incluye, por ejemplo, metilo etoxi, hidroximetilo, metoxicarbonilo, metoximetilo, aminometilo, ciano, acetilo, flúor, cloro, bromo y difluorometilo.

A partir de lo anterior, el anillo A (el anillo A puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^3) más concretamente incluye, por ejemplo, 3H-imidazol-4-ilo 1H-imidazol-2-ilo [1,2,4]triazol-3-ilo [1,2,3]triazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, [1,2,5]tiadiazol-3-ilo, pirrol-2-ilo, isotiazol-3-ilo, isoxazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-hidroximetil-tiazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-tiazol- 2-ilo, 4-metoximetil-tiazol-2-ilo, 4-aminometil-tiazol-2-ilo, 4-ciano-tiazol-2-ilo, 4-ciano-tiazol-2-ilo, 4-fluoro-tiazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, 4-metil-imidazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-imidazol-2-ilo, isotiazol-3-ilo, 4-hidroximetil-isotiazol-3-ilo, [1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-acetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-2-ilo, 5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-methoximetil-imidazol-2-ilo, 4-acetil-

46

47

imidazol-2-ilo, 5-hidroximetil-imidazol-2-ilo,5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-fluoro[1,3,4]tiadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]triazol-2-ilo, 5-acetil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 4-metoximetil-isoxazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol- 3-ilo, 5-hidroximetil-isoxazol-3-ilo, 1-oxi-pirazin-2-ilo, 1-oxi-piridin-2-ilo, 5-metoximetil-isoxazol-3-ilo, 5-metilcarbonil-isoxazol-3-ilo, 5-cloro-isoxazol-3-ilo, 5- aminometil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1H-pirazol-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, 6-metil-piridazin-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, 3-metil[1,2,4]tiadiazolil-5-ilo 1-metil-1H-pirazol-3-ilo.

R^2 significa un hidroxi, un formilo $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, un amino, CN, un halógeno, un alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_{1-4}OH$.

R^2 es preferiblemente un a hidroxi, un formilo $-CH_{3-a}F_a$ (preferiblemente trifluorometilo), $-OCH_{3-a}F_a$, un halógeno, un alquilo C_{1-6} un amino, CN, $-(CH_2)_{1-4}OH$; más preferiblemente un hidroxi, un formilo, $-CH_{3-a}F_a$ (preferiblemente, trifluorometilo), $-OCH_{3-a}F_a$ (preferiblemente, trifluorometoxi), un amino, un halógeno, un -alquilo C_{1-6} CN o $-(CH_2)_{1-4}OH$, incluso más preferiblemente un hidroxi, un formilo, un amino, un halógeno (preferiblemente, flúor, cloro), un -alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_{1-4}OH$.

q indica un número entero entre 0 y 2.

Cuando q es 2, entonces los R^2 puede ser iguales o diferentes.

Sin embargo, de los compuestos de fórmula (I-0), aquellos en los que un X_5 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y el otro X_5 es un enlace sencillo, y aquellos en los que ambos X_5 son enlaces sencillos, y R^1 en un arilo o un anillo hetero monocíclico de 4- a 10 miembros o cíclico gemelo que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (R^1 puede estar sustituido independientemente entre 1 y 3 R^1; y cuando el anillo hetero es un anillo hetero alifático, entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces) están excluidos de los compuestos de la invención.

De la fórmula anteriormente mencionada (I), se describe un grupo de la estructura parcial representada por la siguiente fórmula (VII).



(VII)

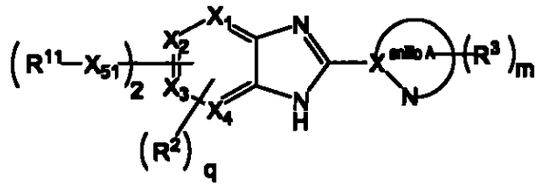
En la fórmula (VII), X_1 a X_4 cada uno son un átomo de carbono; y de X_1 a X_4, al menos dos son átomos de carbono.

Más preferiblemente todos de X_1 a X_4 en la fórmula (VII) son átomos de carbono.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de la fórmula (I-0) son aquellos representados por la siguiente fórmula (I-1):

47

48



(I-1)

[En la fórmula, R^{11} representa un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, en el anillo, entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el átomo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con 1 a 3 R^4); y X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes].

"Fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4" para R^{11} es un fenilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 de los R^4 mencionados anteriormente.

"Anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros que tiene en el anillo, entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" para R^{11} significa un anillo hetero aromático monocíclico de 5- ó 6-miembros mencionado anteriormente para R^1, que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo como el átomo constitutivo del anillo hetero, y concretamente incluye, por ejemplo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo.

X_1, X_2, X_3 y X_4 en la fórmula (I-1) tienen los mismos significados que los de la fórmula (I-0); y preferiblemente, todos los X_1, X_2, X_3 y X_4 son átomos de carbono.

R^4 en la fórmula (I-1) tienen el mismo significado que el de R^4 en la fórmula (I-0).

X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-, preferiblemente -O- o -S-, más preferiblemente -O-.

La fórmula (I-1) tiene dos grupos cada uno de ellos representados por -X_{51}-R^{11}, y éstos pueden ser iguales o diferentes.

R^{11}-X_{51}- en la fórmula (I-1) (R^{11} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) concretamente incluye, por ejemplo, fenilsulfanilo, fenoxi, benciloxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 2-carbamoilfenoxi, 3-carbamoilfenoxi, 4-carbamoilfenoxi, 2-metilcarbamoilfenoxi, 3-metilcarbamoilfenoxi, 4-metilcarbamoilfenoxi, 2-dimetilcarbamoilfenoxi, 3-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 2-metoxi-fenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 2-isopropilfenoxi, 3-isopropilfenoxi, 4-isopropilfenoxi, 2-metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 4-metilfenoxi, 2-etilfenoxi, 3-etilfenoxi, 4-etilfenoxi, 2-acetilfenoxi, 3-acetilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 2-metanosulfonil-fenoxi, 3-metanosulfonilfenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, 2-metoxicarbonilfenoxi, 3-metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 2-etoxicarbonilfenoxi, 3-etoxicarbonilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 2-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 2-hidroximetilfenoxi, 3-hidroximetilfenoxi, 4-hidroximetilfenoxi, 2-hidroxietilfenoxi, 3-hidroxietilfenoxi,

48

4-hidroxietilfenoxi, 2-formilfenoxi, 3-formilfenoxi, 4-formilfenoxi, 2-(1-hidroxietil)fenoxi, 3-(1-hidroxietil)fenoxi, 4-(1-hidroxietil)fenoxi, 2,5-difluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 4-fluorofenoxi, 2-fluoro-6-carbamoilfenoxi, 2-difluorometoxifenoxi, 3-difluorometoxifenoxi, 4-difluorometoxifenoxi, 2-trifluorometoxifenoxi, 3-trifluorometoxifenoxi, 4-trifluorometoxifenoxi, 2-ciano-6-fluorofenoxi, 2-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 3-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi, 2-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-metiloxadiazol-3-il)fenoxi, 2-metoxifenilsulfanilo, 3-metoxifenilsulfanilo, 4-metoxifenilsulfanilo, 2-metoxifenilmetilsulfanilo, 3-metoxifenilmetilsulfanilo, 4-metoxifenilmetilsulfanilo, 2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-(N-hidroxiamidino)fenoxi, 3-(N-hidroxiamidino)fenoxi, 4-(N-hidroxiamidino)fenoxi, piridin-2-ilsulfanilo, piridin-3-ilsulfanilo, piridin-4-ilsulfanilo, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, 2-metoxipiridin-3-iloxi, 2-metoxipiridin-4-iloxi, 6-metoxipiridin-3-iloxi, 6-metoxipiridin-2-iloxi, 3-metoxipiridin-2-iloxi, 4-metoxipiridin-2-iloxi, 5-metoxipiridin-2-iloxi, 2-difluorometoxipiridin-3-iloxi, 6-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 5-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 4-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 3-metilpiridin-2-ilsulfanilo, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 4-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi, 4-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 2-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi, 2-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 2-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 4-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 5-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 6-metilpiridin-3-ilsulfanilo, 2-metilpiridin-4-ilsulfanilo, 3-metilpiridin-4-ilsulfanilo, 4-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 5-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 6-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 2-metilpiridin-3-ilsulfonilo, 3-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 4-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 5-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 6-metilpiridin-2-ilsulfonilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-iloxi, 1H-imidazol-2-ilsulfanilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanilo, 4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil o 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo.

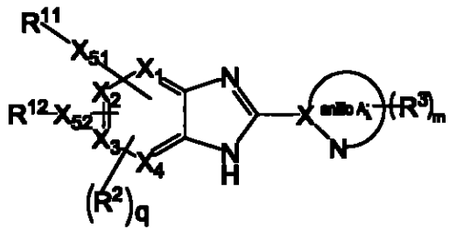
En una realización preferida de los compuestos de la invención, ambos R^{11} en la fórmula (I-1) son fenilos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^4.

En otra realización preferida de los compuestos de la invención, ambos R^{11} en la formula (I-1) son anillos hetero aromáticos que contiene nitrógeno monocíclicos de 5- ó 6-miembros teniendo cada uno de ellos, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4).

En todavía otra realización preferida de los compuestos de la invención, un R^{11} en la formula (I-1) es un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y el orto R^{11} es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene en el anillo entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo d nitrógeno, un átomo de oxígeno (el anillo hetero

aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4).

En otra realización preferida de la invención, ambos, los compuestos de fórmula (I-0) son aquellos representados por la siguiente fórmula (I-2):



(I-2)

[En la fórmula, R^{12} representa es un anillo hetero que contiene nitrógeno monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene en el anillo, como el átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (R^{12} puede estar sustituido con entre 1 y 3R^4, y cuando R^{12} es un anillo hetero hetero alifático, después puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo); X_{52} representa -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace sencillo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes].

"Anillo hetero que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" para R^{12} puede ser el anillo hetero monocíclico de 4 a 7 miembros para R^1, que tiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo hetero, y concretamente incluye, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

R^{12} puede tener entre 1 y 3 R^4 como sustituyentes.

Cuando R^{12} tiene 2 ó 3 R^4 como sustituyentes, entonces pueden ser iguales o diferentes.

De los grupos mencionados anteriormente ven esta memoria descriptiva para R^4, los preferidos para los sustituyentes para R^{12} son un -C(O)-alquilo C_{1-6} (el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno, un hidroxi -$N(R^{51})R^{52}$, un -O-alquilo C_{1-6} o fenilo), -C(O)-fenilo, un -C(O)-cicloalquilo C_{3-7}, un -C(O)-O-alquilo C_{1-6}, -C(O)-$N(R^{51})R^{52}$, a -alquilo C_{1-6}, un anillo hetero aromático, -$S(O)_2$-$N(R^{51})R^{52}$ o un -$S(O)_2$-alquilo C_{1-6}.

Los sustituyentes para R^{12} concretamente incluyen, por ejemplo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, hidroxietilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, metoximetilcarbonilo, etoximetilcarbonilo, metilo, etilo, fenylcarbonilo, fenetilcarbonilo, benzylcarbonilo, dimetilaminometilcarbonilo, metilaminometilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, 1-metil-3-oxobutilcarbonilo, metanosulfonilo, etanisulfonilo, isopropilsulfonilo, carbamoilo,

51

carbamoilmetilo, carbamoiletilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridilo, trifluorometilcarbonilo, 2-hidroxiacetilo, 2-metilaminoacetilo, 2-dimetilaminoacetilo, 2-etilaminoacetilo, n-propilaminoacetilo, isopropilaminoacetilo, oxo, metilo, etilo, isopropilo.

X_{51} en la fórmula (I-2) es preferiblemente -O- o -S- de los mencionados en esta memoria descriptiva anteriormente para X_{51}, más preferiblemente -O-.

X_{52} en la fórmula (I-2) representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o un enlace sencillo.

En el caso en que R^{12} es un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), entonces X_{52} es preferiblemente un enlace sencillo.

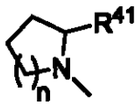
En el caso en que R^{12} sea un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5- a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye en anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otro átomos hetero, 1 ó 2 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces el anillo heterode 5 a 7 miembros puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), entonces X_{52} es preferiblemente -O-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$, más preferiblemente -O-.

"El anillo hetero alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el átomo constituyentes del anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" para R^{12} concretamente incluye, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, homopiperidinilo, azepanilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilol. De aquellos el preferido es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; también se prefiere pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo; y se prefiere más un grupo de la fórmula (III-1):



(III-1) ,

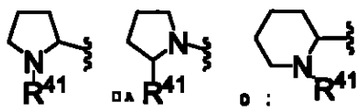
o una fórmula (III-2):



(III-2)

[en las fórmulas, n un número entero entre 1 y 3; y R^{41} tiene los mismos significados que R^4]; e incluso más preferido es un grupo de una fórmula (III-3):

54



(III-3)

[en las fórmulas, R^4 tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente, y la siguiente fórmula (VIII):



(VIII)

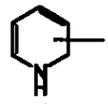
indica un sitio de enlace en el que el grupo se une a X^{33}].

"Anillo hetero alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el átomo constituyente del anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo se azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4)" para R^{12} incluye concretamente, por ejemplo, 1-acetilpirrolidin-2-ilo, 2-acetilpirrolidin-1-ilo, 1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-ilo, 1-acetil-5-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-acetilpiperidin-2-ilo, 1-etilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etilcarbonilpirrolidin-1-ilo, 1-etilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-n-propilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-n-propilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 1-n-propilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-isopropil-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropil-pirrolidin-1-ilo, 1-isopropil-piperidin-2-ilo, 1-hidroxietilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-hidroxietilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-hidroxietilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-hidroximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-hidroximetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-hidroximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metoximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metoximetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-metoximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-etoximetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etoximetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-etoximetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpirrolidin-2-ilo, 2-etilpirrolidin-1-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo, 1-fenilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-fenilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-fenilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-fenetilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-fenetilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-fenetilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-bencilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-bencilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-bencilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-dimetilaminometilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-dimetilaminometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-dimetilaminometilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-metilaminometilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metilaminometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-il-piperidin-2-ilo, 1-ciclohexilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-ciclohexilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-ciclohexilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-ciclopentilcarbonil-pirrolidin-2-ilo, 2-ciclopentilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-ciclopentilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)-pirrolidin-2-ilo, 2-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)pirrolidin-1-ilo, 1-(1-metil-3-oxobutilcarbonil)piperidin-2-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-2-ilo, 2-metanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-2-ilo, 1-etanosulfonil-pirrolidin-2-ilo, 2-etanosulfonil-pirrolidin-1-ilo, 1-etanosulfonil-piperidin-2-ilo, 1-isopropilsulfonil-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropilsulfonil-pirrolidin-1-ilo, 1-

53

isopropilsulfonil-piperidin-2-ilo, 1-carbamoil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoil-pirrolidin-1-ilo, 1-carbamoil-piperidin-2-ilo, 1-carbamoilmetil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoilmetil-pirrolidin-1-ilo, 1-carbamoilmetil-piperidin-2-ilo, 1-carbamoiletil-pirrolidin-2-ilo, 2-carbamoiletil-pirrolidin-1-ilo, 1-carbamoiletil-piperidin-2-ilo, 1-(pirrolidin-2-ilcarbonil)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirrolidin-2-ilcarbonil)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirrolidin-2-ilcarbonil)-piperidin-2-ilo, 1-(pirimidinil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirimidinil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirimidinil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(pirazinil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(pirazinil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(pirazinil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(piridil-2-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(piridil-2-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(piridil-2-il)piperidin-2-ilo, 1-(piridil-3-il)pirrolidin-2-ilo, 2-(piridil-3-il)pirrolidin-1-ilo, 1-(piridil-3-il)piperidin-2-ilo, 1-trifluorometilcarbonil-piridin-2-ilo, 2-trifluorometilcarbonil-pirrolidin-1-ilo, 1-trifluorometilcarbonil-piperidin-2-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidin-2-ilo, 1-(2-metilaminoacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-metilaminoacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-metilaminoacetil)piperidin-2-ilo, 1-(2-dimetilaminoacetil)pirrolidin-2-ilo, 2-(2-dimetilaminoacetil)pirrolidin-1-ilo, 1-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-2-ilo, 1-n-propilaminoacetil-pirrolidin-2-ilo, 2-n-propilaminoacetil-pirrolidin-1-ilo, 1-n-propilaminoacetil-piperidin-2-ilo, 1-isopropilaminoacetil-pirrolidin-2-ilo, 2-isopropilaminoacetil-pirrolidin-1-ilo, 1-isopropilaminoacetil-piperidin-2-ilo.

"Un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo constituyente del anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo se azufre y un átomo de oxígeno, y teniendo, en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces" para R^{12} incluye concretamente, por ejemplo, grupos de una fórmula (IX):



(IX)

"anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo constituyente del anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros heteroátomos, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo se azufre y un átomo de oxígeno, y teniendo, en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces (el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4)" para R^{12} incluye concretamente, por ejemplo, 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilol, 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 1-propol-2-oxo-1,2-dihodroporidilo.

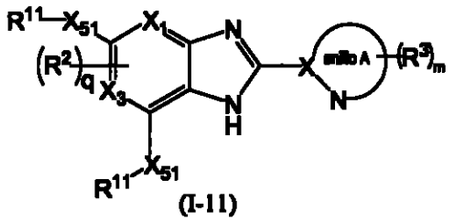
R^{11}-X_{51}- (R^{11} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) en la fórmula (I-2) puede ser el mismo que los de fórmula (I-1). De aquellos, se prefieren concretamente, por ejemplo, 5-bromopiridin-2-iloxi, 6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi, 2-cloropiridin-3-iloxi, 4-hidroximetoximetil-fenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, 6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi, 6-cianopiridin-3-iloxi, 6-acetilamino-piridin-3-iloxi, 4-metoximetil-fenoxi, 4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenoxi, 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-iloxi, 2'-fluorobifenil-4-iloxi, 6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-iloxi, 6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-3-

53

54

iloxi, 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilfenoxi), 6-metoximetil-piridin-3-iloxi, 2-oxo-2H-[1,3']bipiridin-6'-iloxi, 5-(2-oxo-oxazolidinon-3-il)piridin-2-iloxi, 6-metilpiridin-3-iloxi, 6-pirazin-2-ilpiridin-3-iloxi, 4-acetilfenoxi.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I-1) son aquellos representados por la siguiente fórmula (I-11):



(I-11)

[en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que antes].

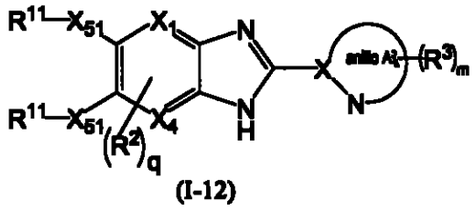
En la fórmula (I-11), R^{11} (R^{11} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) puede ser el mismo que R^{11} en la fórmula (I-1).

En la fórmula (I-11), X_{51} es preferiblemente -O- o -S-, más preferiblemente -O-.

En la fórmula (I-11), X_1 y X_3 cada uno de ellos independientemente representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, pero preferiblemente ambos X_1 y X_3 son átomos de carbono.

En la fórmula (I-11), R^{11}-X_{51}- (R^{11} puede estar sustituidos con entre 1 y 3 R^4) incluye concretamente, por ejemplo, metanosulfonilfenoxi, 3-metanosulfonilfenoxi, 2-metoxifenoxi, 3-metoxifenoxi, 2-acetilfenoxi, 3-acetilfenoxi, 2-carbamoilfenoxi, 3-carbamoilfenoxi, fenoxi, 2-ciano-6-fluorofenoxi, 2-metilfenoxi, 3-metilfenoxi, 2-fluorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 2,4-difluorofenoxi, 2,5-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, 2-metoxipiridin-3-iloxi, 2-difluorometoxipiridin-3-iloxi. De aquellos, se prefieren 2-metanosulfonilfenoxi, 2- metoxifenoxi, 2-acetilfenoxi, 2-carbamoilfenoxi, fenoxi, 2-ciano-6-fluorofenoxi, 2-metilfenoxi, 2- fluorofenoxi, 2,3-difluorofenoxi, 2,6-difluorofenoxi, piridin-3-iloxi, 2-metoxipiridin-3-iloxi, 2- difluorometoxipiridin-3-iloxi.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (I-1) son aquellos representados por la fórmula (I-12):



(I-12)

[en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que antes].

En la fórmula (I-12), R^{11} (R^{11} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) puede ser el mismo que R^{11} en la fórmula (I-1).

En la fórmula (I-12), X_{51} es preferiblemente -O- o -S-, más preferiblemente -O-.

En la fórmula (I-12), X_1 y X_3 cada uno de ellos independientemente representa un átomo de

SA

55

carbono o un átomo de nitrógeno, pero preferiblemente ambos X_1 y X_3 son átomos de carbono.

En la fórmula (I-12), R^{11}-X_{51}- (R^{11} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4) incluye concretamente, 2-carbamoilfenoxi, 3-carbamoilfenoxi, 4-carbamoilfenoxi, 2-cianofenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 2-metoxifenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 2-metanosulfonilfenoxi, 3-metanosulfonilfenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, 2-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, 2-metilcarbamoilfenoxi, 3-metilcarbamoilfenoxi, 4-metilcarbamoilfenoxi, 2-dimetilcarbamoilfenoxi, 3-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 2-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-metoxicarbonilfenoxi, 3-metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 2-acetilfenoxi, 3-acetilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 2-etoxicarbonilfenoxi, 3-etoxicarbonilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 2-N-hidroxiamidino-fenoxi, 3-N-hidroxiamidino-fenoxi, 4-N-hidroxiamidino-fenoxi, 2-hidroximetil-fenoxi, 3-hidroximetil-fenoxi, 4-hidroximetil-fenoxi, 2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 2-carbamoil-piridin-3-il, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 4-carbamoil-piridin-3-il, 2-(5-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-formilfenoxi, 3-formilfenoxi, 4-formilfenoxi.

De aquellos, por ejemplo, un R^{11}-X_{51}- es preferiblemente 2-carbamoilfenoxi, 4-carbamoilfenoxi, 2-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 2-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 2-metanosulfonilfenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, piridin-4-iloxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 2-carbamoil-piridin-3-iloxi, 4-carbamoil-piridin-3-iloxi, 5-ciano-piridin-3-iloxi, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 5-carbamoil-piridin-3-iloxi, 4-carbamoil-piridin-3-iloxi, 2-metilcarbamoilfenoxioxi, 4-metilcarbamoilfenoxioxi, 2-dimetilcarbamoilfenoxioxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 2-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 2-acetilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 2-etoxicarbonilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 2-N-hidroxidiamidino-fenoxi, 4-N-hidroxiamidino-fenoxi, 2-hidroximetil-fenoxi, 4-hidroximetil-fenoxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-formilfenoxi, 4-formilfenoxi; more preferiblemente 2-carbamoilfenoxi, 2-cianofenoxi, 2-metoxifenoxi, 2-metanosulfonilfenoxi, piridin-3-iloxi, 2- difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 2-metilcarbamoilfenoxi, 2-dimetilcarbamoilfenoxi, 2-(oxadiazol-3- il)fenoxi, 2-metoxicarbonilfenoxi, 2-acetilfenoxi, 2-etoxicarbonilfenoxi, 2-N-hidroxiamidino-fenoxi, 2-ciano-piridin-3-iloxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 2-carbamoil-piridin-3-iloxi, 2-hidroximetil-fenoxi, 2-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 2-formilfenoxi.

Por ejemplo, el otro R^{11}-X_{51}- es preferiblemente 3-carbamoilfenoxi, 4-carbamoilfenoxi, 3-cianofenoxi, 4-cianofenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi, 3-metanosulfonilfenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, piridin-2-iloxi, piridin-3-

85

56

iloxi, piridin-4-iloxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 3-metilcarbamoilfenoxi, 4-metilcarbamoilfenoxi, 5-ciano-piridin-3-iloxi, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 5-carbamoil-piridin-3-iloxi, 4-carbamoil-piridin-3-iloxi, 3-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 3-acetilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 3-etoxicarbonilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 3-N-hidroxiamidino-fenoxi, 4-N-hidroxiamidino-fenoxi, 3-hidroximetil-fenoxi, 4-hidroximetil-fenoxi, 3-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 3-formilfenoxi, 4-formilfenoxi; more preferiblemente 4-carbamoilfenoxi, 4-cianofenoxi, 4-metoxifenoxi, 4-metanosulfonilfenoxi, piridin-3-iloxi, 4-metilcarbamoilfenoxi, 4-dimetilcarbamoilfenoxi, 4-(oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-metoxicarbonilfenoxi, 4-acetilfenoxi, 4-etoxicarbonilfenoxi, 4-N-hidroxiamidino-fenoxi, 4-hidroximetil-fenoxi, 4-ciano-piridin-3-iloxi, 2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi, 4-carbamoil-piridin-3-iloxi, 4-(2H-tetrazol-5-il)fenoxi, 4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenoxi, 4-formilfenoxi.

En todavía otra realización preferida de los compuestos de la invención, un R^1 en la fórmula (I-0) es un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros que tiene entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), y el otro R^1 es un anillo hetero que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene como el átomo hetero constituyente del anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

El anillo hetero que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros puede ser un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros, o un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros

El anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros incluye concretamente, por ejemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo.

El anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5- a 7 miembros incluye concretamente, por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo.

El anillo hetero puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y cuando el anillo hetero es un anillo hetero alifático, puede tener 1 ó 2 dobles enlaces.

En todavía otra realización preferida de la invención, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (I-0), y un R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), y el

56

57

otro R^1 es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6 miembros que tiene, como el átomo hetero que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

El anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno pueden ser los mismos que los mencionados en esta memoria descriptiva anteriormente.

En todavía otra realización preferida de al invención, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (I-0), y un R^1 es un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4), y el otro R^1 es un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5- a 7 miembros que tiene, como el átomo hetero que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 átomos hetero seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y puede tener , en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces).

De los compuestos de fórmula (I-0), se prefieren concretamente, por ejemplo:

5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-(metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-iloxi-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-

57

58

bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-chloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-chloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol;

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-(tetrazol-5-il)-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxipiridin-3-iloxi)-6-(3-chloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,3-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,5-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-

58

59

bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(2-(6-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-hidroximetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-carboxamida,

2-hidroxi-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-1-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-fluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)piridine-2-carbonitrile,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metilamino-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-acetamida,

1-(2-(2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-acetamida,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(metoximetil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol monotrifluoroacetate,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)piridin-2(1H)-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

(2-(2-(5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-

59

60

oxoetil)metilamina,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(6-metoximetilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanol,

2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidine-1-carboxamida,

5'-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidina-2-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)etanona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

N-metil-2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanamina,

6-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona,

60

1-(1-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)-etanona,

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)etanona, or

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-etanona, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los derivados novedosos de bencimidazol 2-heteroaril-substituidos de la invención puede estar en la forma en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base.

Despendiendo del tipo de los sustituyentes en ellos, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros y tautómeros tales como isómeros ópticos, isómeros diastereoisómeros e isómeros geométricos. Es inútil decir, que los compuestos de la invención incluyen todos estos isómeros. Adicionalmente es inútil decir que los compuestos de la invención incluyen todas las mezclas de los mismos.

Ya que los compuestos de la invención tienen un efecto activados de la glucoquinasa, son útiles como remedios y/o prevenciones para la diabetes y adicionalmente remedia y/o previene las complicaciones de diabetes.

Las complicaciones de diabetes como se mencionan en esta memoria descriptiva pretenden indicar enfermedades complicadas por la diabetes, por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética, arteriosclerosis diabética.

Los compuestos de la invención son aplicables a ambos tipos de diabetes, diabetes mellitus insulina dependiente (IDDM) y diabetes mellitus no insulina dependiente (NIDDM).

La diabetes mellitus insulina dependiente (IDDM) se desarrolla por las predisposiciones a la reducción genética de secreción de insulina y resistencia a insulina en el músculo esquelético, como se promueve por la resistencia a insulina promovida por la obesidad, y es esencialmente considerada como diabetes de aparición en adultos.

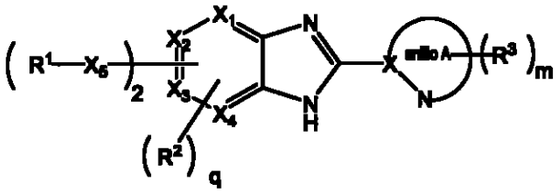
Los compuestos de la invención se consideran que son útiles no solamente para la diabetes mellitus insulina dependiente de tipo I sino también para la diabetes de tipo II para las que las medicinas convencionales son ineficaces para reducir de manera suficiente el nivel de azúcar en sangre.

En los diabéticos de tipo II, el grado del alto nivel de azúcar en sangre después de las comidas continua de manera notable más tiempo que en las personas sanas, pero los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables de la invención son útiles también para la diabetes de tipo II.

Además, los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables de la invención son útiles para el remedio y/o prevención de la obesidad.

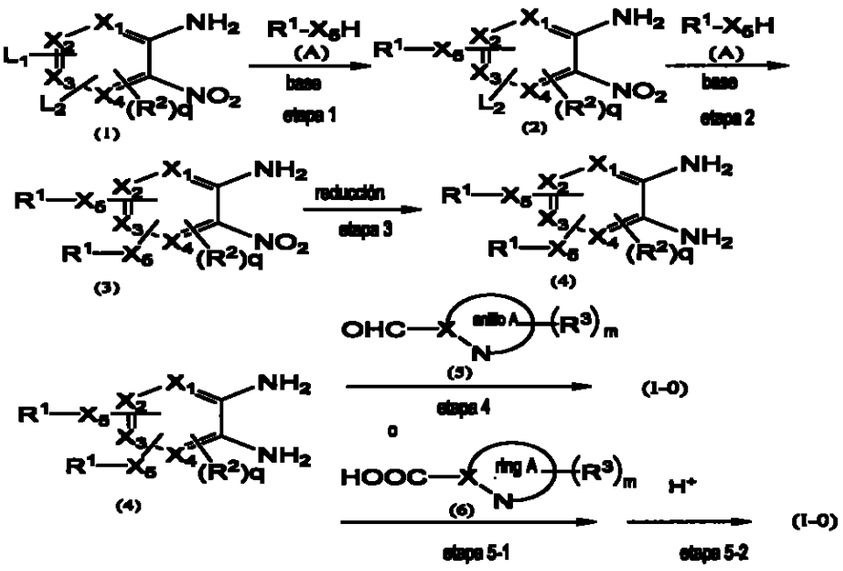
Los compuestos de la siguiente fórmula (I-0) de la invención:

62



(I-0)

[en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que antes] se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[en las fórmulas, L^1 y L^2 cada uno representa un grupo saliente tal como halógeno. Los otros símbolos tienen los mismos significados como se han definido anteriormente.]

(Etapa 1)

Esta etapa es un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (A) representado por R^1-X_5H en presencia de una base para producir un compuesto (2).

L^1 y L^2 más concretamente incluyen, por ejemplo, halógenos tales como flúor, cloro, bromo. L^1 y L^2 pueden ser iguales o diferentes.

El compuesto (1) para uso en esta etapa incluye, por ejemplo, 3,5-difluoro-2-nitroanilina, 3,5-dicloro-2-nitroanilina, 3,5-dibromo-2-nitroanilina, 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina, 4,5-difluoro-2-nitroanilina.

La cantidad del compuesto (A) a usar varía dependiendo del tipo del compuesto y disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero en general puede estar entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (1).

La cantidad de la base a usar también varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente usado y las otras condiciones de reacción, pero en general puede estar entre 0,1 y 20 equivalentes,

62

63

preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

La base a usar puede ser cualquiera capaz de producir un compuesto (2) mediante la reacción del compuesto (1) con R^5-X_5H en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina. Cuando R^5-X_5H es una amina primaria o secundaria, después la base puede no ser usada.

El disolvente de reacción a usar puede ser un disolvente inerte, no definido específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, incluye piridina, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona.

La temperatura de reacción en esta etapa en general puede estar entre 0 y 250°C, preferiblemente entre 0 y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar generalmente entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0, 5 y 5 horas.

El compuesto (2) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse en cualquier manera conocida para aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a˙ presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 2)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (3) hacienda reaccionar el compuesto (2) obtenido en la etapa 1 anterior con un compuesto (A) que es igual o diferente del de la etapa 1, en presencia de una base.

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 1 o de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

(Etapa 3)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (4) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (3) obtenido en la etapa 2 anterior.

Para la reducción en esta etapa, se puede emplear un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica. La reducción en esta etapa concretamente incluye, por ejemplo, reducción catalítica usando hidrógeno, ácido fórmico, formiato de amonio, hidrato de hidrazina y un catalizador de paladio, platino, níquel catalizador; reducción usando ácido clorhídrico, cloruro de amonio y hierro; y reducción usando metanol y cloruro de estaño.

La cantidad del agente reductor a usar para la reducción varía dependiendo del tipo del compuesto y el disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero generalmente entre 1 y 50 equivalentes, preferiblemente entre 2 y 20 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (3).

El disolvente de reacción a usar no se ha definido específicamente hasta ahora y no interfiere

43

64

con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se puede emplear metanol, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano y sus disolventes mixtos.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción no están definidos específicamente. A una temperatura de reacción entre -10 y 100°C o así, preferiblemente entre 0 y 50°C o así, la reacción se puede efectuar durante 1 a 20 huras o así, preferiblemente durante 1 y 5 horas o así.

El compuesto (4) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier forma conocida para el aislamiento y la purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni precipitarse.

(Etapa 4)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I) haciendo reaccionar el compuesto (4) obtenido en la etapa 3 anterior con un compuesto (5).

La ciclación en esta etapa se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Synthesis, 2000, Vol. 10, p. 1380 - 1390), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario..

El compuesto (5) a usar incluye, por ejemplo, piridinacarboxaldehído, pirazinacarboxaldehído, 1H-pirazol-3-carboxialdehído.

La cantidad del compuesto (5) a usar puede estar generalmente entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 3 equivalentes.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se ha definido específicamente hasta ahora y no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se puede emplear nitrobenceno, metanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, tolueno y las mezclas de otros disolventes.

La temperatura de reacción puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,1 y 24 horas.

El compuesto (I) de la invención así obtenida se puede aislar y purificar mediante cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía.

(Etapa 5-1)

Esta etapa es un procedimiento para producir un producto condensado haciendo reaccionar el compuesto (4) obtenido en la etapa 3 con un compuesto (6).

La amidación en esta etapa se puede llevar a cabo, usando un ácido carboxílico o su derivado reactivo para el compuesto (6), y el compuesto (4)

La cantidad del compuesto (6) o su derivado reactivo a usar pueden estar en general entre 0,1 y

84

100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 3 equivalentes.

El "derivado reactivo" del compuesto (6) incluye, por ejemplo, anhídridos de ácidos mixtos, ésteres activos, amidas activas, y éstos se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 98/05641.

En la reacción anterior, cuando se usa un ácido carboxílico para el compuesto (6), entonces la reacción se preferiblemente se efectúa en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilphosphorilamida, dipiridil disulfuro - trifenil fosfina, preferiblemente carbonildiimidazol.

No estrictamente limitada, la cantidad del agente de condensación a usar puede variar en general entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 10 equivalentes con relación al compuesto (6).

La reacción se puede efectuar generalmente en un disolvente inerte. el disolvente de reacción incluye, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, metileno cloruro, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, piridina, o las mezclas de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede estar generalmente entre 0°C y la temperatura de reacción del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura ambiente del disolvente de reacción.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 24 horas.

Con el fin de promoverlo de una manera suave, la reacción se puede efectuar en presencia de una base y un promotor de condensación.

La base incluye 4-dimetilaminopiridina, trietilamina.

La cantidad de la base a usar puede estar en general entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 1 equivalente con relación a un mol del ácido carboxílico o su derivado reactivo para el compuesto (6).

En promotor de condensación incluye N-hidroxibenzotriazol hidrato, N-hidroxisuccinimida.

La cantidad del promotor de condensación a usar puede estar en general entre 1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 5 equivalentes con relación a un mol del ácido carboxílico o su derivado reactivo para el compuesto (6).

En la reacción, cuando un grupo amino o un grupo imino que no participa en la reacción existe en los reactivos, es deseable que el grupo amino o el grupo imino se proteja de manera adecuada con un grupo protector para el grupo amino o el grupo imino, después la reacción se lleva a cabo, y se retira el grupo protector después de la reacción.

El producto de condensación así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse mediante cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización,

66

reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse. (Etapa 5-2)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-0) mediante ciclación del producto de condensación obtenido en la etapa 5-1 anterior.

La ciclación en esta etapa se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2001, Vol. 57, No. 9, p. 1793 - 1800), o de acuerdo con él, o mediante combinación con cualquier procedimiento ordinario.

Cuando se usa ácido p-toluenosulfónico en la ciclación, entonces la cantidad de ácido p-toluenosulfónico a usar puede estar en general entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 1 equivalente.

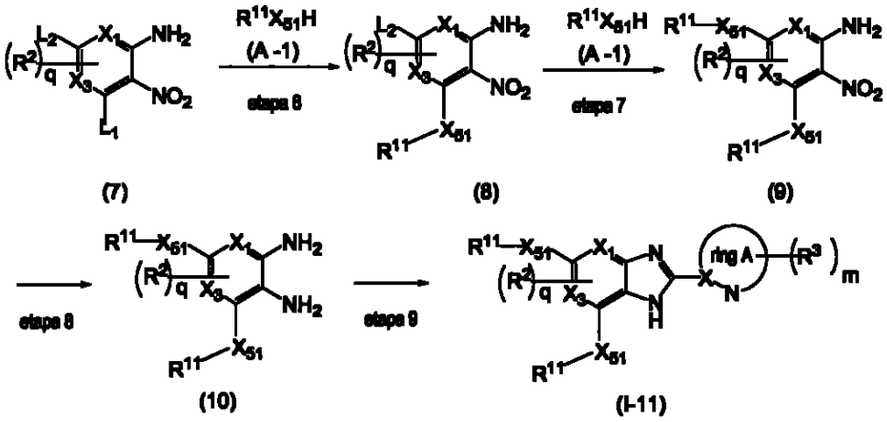
El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora y no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear tolueno, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidinona, o las mezclas de aquellos disolventes.

La temperatura de reacción puede estar en general entre 0 y 200°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (I-0) de la invención así obtenido se puede aislar y purificar de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación.

Los compuestos (I-11) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento



[En las fórmulas, L^1 y L^2 cada uno representa un grupo saliente tal como halógeno. Los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido en esta memoria descriptiva anteriormente.]

(Etapa 6)

Esta etapa es un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto (7) con un compuesto (A-1) en presencia de una base para producir un compuesto (8).

A6

67

L^1 y L^2 más concretamente incluyen, por ejemplo, halógenos tales como flúor, cloro, bromo.

La cantidad del compuesto (A-1) a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y el disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar generalmente entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (7).

La cantidad de la base a usar también varía dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y las otras condiciones de reacción, pero pueden estar en Genaro entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

La base a usar puede ser una cualquiera capaz de producir un compuesto (8) me diante la reacción del compuesto (7) con el compuesto (A-1) en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina.

El disolvente de reacción a usar puede ser un disolvente inerte, no definido específicamente hasta ahora no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, incluye, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona.

La temperatura de reacción puede estar en general entre 0 y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 0 y 250ºC.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 5 horas.

El compuesto (8) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 7)

Esta etapa es un procedimiento para un compuesto (9) hacienda reaccionar un compuesto (8) con el mismo compuesto (A-1) como en la etapa 1 previa, en presencia de una base.

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 6 o de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (9) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 8)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (10) mediante reducción del grupo nitro en el compuesto (9).

Esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 3, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

68

68

El compuesto (10) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 9)

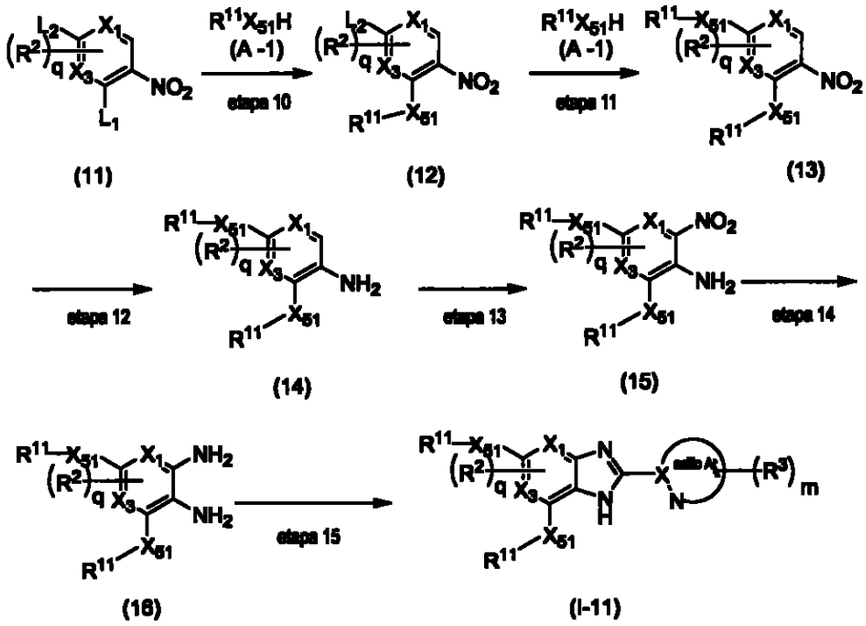
Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-11) de la invención o haciendo reaccionar el compuesto (5) ó (6).

La reacción del compuesto (10) con el compuesto (5) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 4, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinaria.

La reacción del compuesto (10) con el compuesto (6) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1 ó 5-2, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-11) de la invención así obtenido se puede aislar y purificar de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía.

Los compuestos (I-11) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En las fórmulas, L^1 y L^2 cada uno representa un grupo saliente tal como halógeno. Los otros símbolos tienen los mismos significados que como se han definido en esta memoria descriptiva.

(Etapa 10)

Esta etapa es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (A-1) anteriormente mencionado para producir un compuesto (12).

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 6, o de acuerdo con ella, o

69

mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (12) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 11)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (13) haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (A-1) anteriormente mencionado.

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 6, de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (13) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 12)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (14) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (13).

Esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 3, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (14) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 13)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (15) introduciendo un grupo nitro en el compuesto (14) obtenido en esta etapa anterior.

La nitración en esta etapa se puede producir mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Synthetic Communication, 2001, Vol. 31, No. 7, p. 1123 - 1128), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. Si es necesario, la nitración se puede efectuar después de la protección del grupo amino en el compuesto (14).

Cuando se usa nitrato de potasio para la nitración, la cantidad de nitrato de potasio a usar puede estar en general entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 2 equivalentes.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se ha definido específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Por ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear ácido trifluoroacético, anhídrido del ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico.

89

La temperatura de reacción puede estar en general entre 0 y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 70ºC.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (15) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 14)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (16) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (15).

Esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 3, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (16) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 15)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-11) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (16) con el compuesto (5) ó (6) mencionados anteriormente.

La reacción del compuesto (16) con el compuesto (5) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 4, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La reacción del compuesto (16) con el compuesto (6) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1 ó 5-2, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

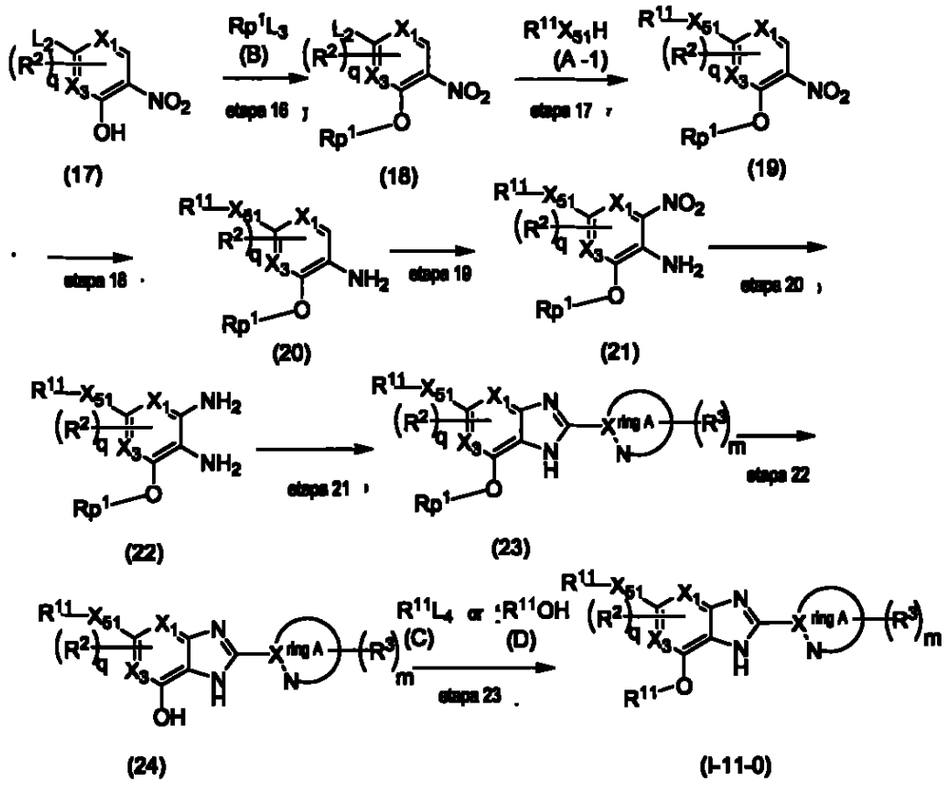
Los compuestos (I-11) de la invención también se pueden en un procedimiento diferente en el que, después los compuestos (14) y (6) se hacen reaccionar, un grupo nitro se introduce en el producto de reacción, y finalmente el grupo nitro se reduce a un grupo amino de manera simultánea con ciclación del compuesto resultante, o, si se desea, el compuesto se cicla de manera separada.

La amidación del compuesto (14) y el compuesto (6), la nitración, la reducción del grupo nitro en un grupo amino, y la ciclación se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1, la etapa 13 y la etapa 5-1, respectivamente, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-11) de la invención así obtenido así obtenido se puede aislar y purificar de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía.

71

Los compuestos (I-11-0) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[en las fórmula, L^1, L^2, L^3 y L^4 cada uno representa un grupo saliente tal como un halógeno. Rp^1 representa un grupo protector hidroxi. Los otros símbolos tienen el mismo significado que antes.]

(Etapa 16)

Esta etapa es para la reacción de introducción de un grupo del compuesto (17). La introducción de un grupo protector hidroxi Rp^1 en el compuesto (17) en esta etapa se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Rp^1 incluye más concretamente, por ejemplo, metoximetilo, metilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2-(trimetoxisilil)etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, terc-butildimetilsililo, terc-butilcarbonilol.

La cantidad del compuesto (B) a usar varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero en general puede estar entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (17).

La cantidad de la base a usar también varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y las otras condiciones de reacción, pero en general puede estar entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

RL

72

La base a usar puede ser una capaz de producir un compuesto (18) mediante la reacción del compuesto (17) con el compuesto (B) en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina, imidazol.

La temperatura de reacción puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, pero preferiblemente entre 0 y 80°C.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El disolvente de reacción a usar puede ser un disolvente inerte, no definido específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, incluye piridina, tolueno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona.

El compuesto (18) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 17)

Esta etapa es un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto (18) con el compuesto (A-1) mencionado anteriormente para producir un compuesto (19).

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 10, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (19) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 18)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (20) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (19).

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 12, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (20) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 19)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (21) introduciendo un grupo nitro en el compuesto (20).

72

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 13, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (21) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 20)

Esta etapa es un procedimiento para preparar un compuesto (22) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (21).

Esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 14, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (22) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 21)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (23) haciendo reaccionar el compuesto (22) con el compuesto anteriormente mencionado (5) ó (6).

La reacción del compuesto (22) con el compuesto (5) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 4, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La reacción del compuesto (22) con el compuesto (6) se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1ó 5-2, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (23) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 22)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (24) retirando el grupo protector de hidroxi en el compuesto (23).

La retirada del grupo protector en etapa se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referenias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. Cuando Rp^1 es un bencilo, entonces la retirada del grupo protector se puede alcanzar, por ejemplo, mediante una hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio - carbono.

En el caso en el que se usa un catalizador de dióxido - carbono para la retirada de Rp^1, entonces

la cantidad del catalizador a usar puede estar entre 0,01 y 1000 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 10 equivalentes.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se define específicamente hasta ahora debido a que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear, metanol, etanol.

La temperatura de reacción puede estar generalmente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100°C.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (24) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 23)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-2) de la invención de acuerdo con una etapa (etapa 23-1) de hacer reaccionar el compuesto (24) con un compuesto (C) o de acuerdo con una etapa (etapa 23-2) de hacer reaccionar el compuesto (24) con un compuesto (D).

(Etapa 23-1)

L_4 en el compuesto (C) es concretamente, por ejemplo, un halógeno tal como cloro, bromo, yodo.

La cantidad del compuesto (C) a usar varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (24).

La reacción en esta etapa se puede realizar en presencia de una base.

La cantidad de la base a usar varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (24).

La base a usar puede ser cualquiera capaz de producir un compuesto (I-2) mediante la reacción del compuesto (24) con el compuesto (C), incluyendo, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina.

El disolvente de reacción a usar puede ser un disolvente inerte, no específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, incluye piridina, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamidae, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona .

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 0 y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 5 horas.

El compuesto (I-2) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía.

(Etapa 23-2)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-2) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (24) obtenido en la etapa anterior 24 con un compuesto (D) y después opcionalmente proteger y desproteger el producto.

La reacción del compuesto (24) con el compuesto (D) se llama también reacción de Mitsunobu, que se puede efectuar en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo, de acuerdo con un procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products", por Mitsunobu O.; Synthesis, Vol. 1, 1981, p. 1 - 28), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La cantidad del compuesto alcohol (D) a usar en esta etapa puede estar en general entre 0,5 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 3 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (24).

El compuesto fosfina a usar en esta etapa puede ser generalmente trifenil fosfina o trietil fosfina.

La cantidad del compuesto fosfina a usar puede estar en general entre 0,5 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 3 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (24).

El compuesto azo a usar puede ser, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, con relación a diisopropilo.

La cantidad del compuesto azo a usar puede estar en general entre 0,5 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 3 equivalentes, con relación a 1 equivalente del compuesto (24).

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 1 y 48 horas, preferiblemente entre 4 y 12 horas.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 15 y 30°C.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear tetrahidrofurano, tolueno.

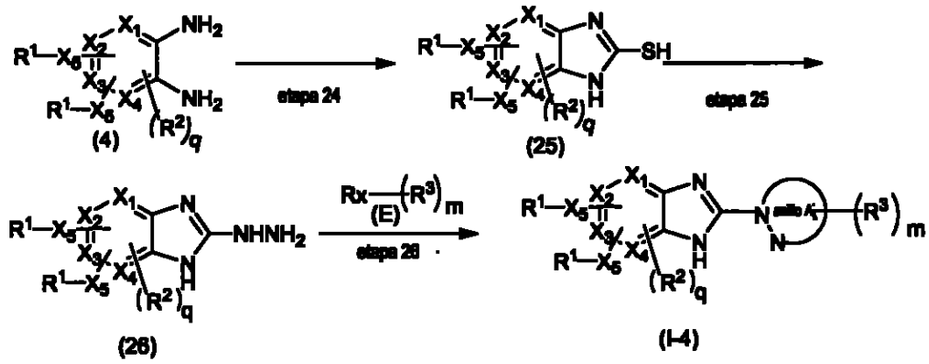
Los compuestos (I-11-0) de la invención también se pueden producir en un procedimiento diferente en el que, después los compuestos (20) y (6) se hacen reaccionar, un grupo nitro se introduce en el producto de reacción, y finalmente el grupo nitro se reduce a un grupo amino de manera simultánea con ciclación del compuesto resultante, o, si se desea, el compuesto se cicla de manera separada.

La amidación del compuesto (20) y el compuesto (6), la nitración, la reducción del grupo nitro

en un grupo amino, y la ciclación se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1, la etapa 13, la etapa 3 y la etapa 5-1, respectivamente, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-11-0) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía.

De los compuestos (I) de la invención, los compuestos (I-4) en los que X es un átomo de nitrógeno también se puede producir de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En estas fórmulas, Rx representa un alquilo C_{1-6} que tiene 2 sustituyentes de halógenos, aldehídos, ésteres, CN o sus homólogos; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.]

(Etapa 24)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (25) a partir del compuesto (4).

Esta reacción se puede efectuar en presencia de una base en cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Indian J. Chem. Sect. B; 32; 2; 1993; 262 - 265), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Por ejemplo, cuando la reacción se lleva a cabo mediante el uso de dióxido de azufre, la cantidad del dióxido de azufre a usar puede estar en general entre 0,1 y 500 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 10 equivalentes.

La base a usar puede ser una cualquiera capaz de producir un compuesto (25) mediante la reacción con el compuesto (4), incluyendo, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 1 y 48 horas, preferiblemente entre 4 y 12 horas.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del

77

disolvente.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear etanol, agua, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona .

El compuesto (25) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 25)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (26) a partir del compuesto (25). Usando monohidrato de hidrazina, la reacción en esta etapa may se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262 - 265), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La cantidad de monohidrato de hidrazina a usar puede estar en general entre 0,1 y 1000 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 100 equivalentes.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 1 y 48 horas, preferiblemente entre 4 y 24 horas.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Preferiblemente, la reacción en esta etapa se efectúa en ausencia de un disolvente, pero un disolvente de reacción se puede usar para ello hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. El disolvente de reacción utilizable incluye, por ejemplo, etanol, agua, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona .

El compuesto (26) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 26)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-4) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (26) con un compuesto (E).

Esta reacción se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262 - 265), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Por ejemplo, cuando se construye un pirazol, se puede sintetizar mediante la reacción con

77

tetramethoxipropano.

La cantidad de tetramethoxipropano a usar puede estar en general entre 0,1 y 500 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 100 equivalentes.

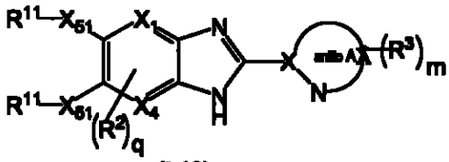
El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 1 y 48 horas, preferiblemente entre 4 y 12 horas.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear etanol, agua, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona .

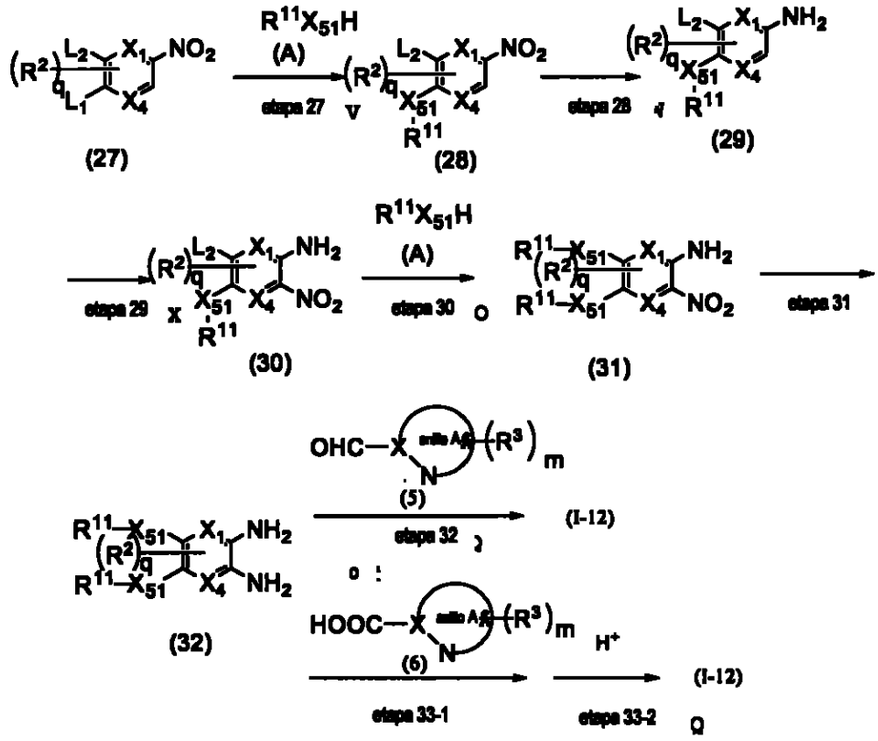
El compuesto (I-4) de la invención así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

Los compuestos (I-12) de la invención:



(I-12)

[en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significado que antes] también se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En las fórmulas, L^1 y L^2 cada uno representa un grupo saliente tal como halógeno; y los otros símbolos tienen los mismos significados como se han definido en esta memoria descriptiva.]

(Etapa 27)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (27) con el compuesto anteriormente mencionado (A-1) en presencia de una base para producir un compuesto (28).

L^1 y L^2 más concretamente incluyen, por ejemplo, halógenos tales como flúor, cloro, bromo.

La cantidad del compuesto (A-1) a usar varía dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (27).

La cantidad de la base a usar también varía dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

La base a usar puede ser cualquiera capaz de producir un compuesto (28) mediante la reacción del compuesto (27) con el compuesto (A-1) en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butirato de potasio, trietilamina.

El disolvente de reacción a usar puede ser un disolvente inerte, no específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Concretamente, por ejemplo, incluye piridina, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-

2-pirrolidinona .

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 5 horas.

El compuesto (28) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 28)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (29) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (28) obtenido en la etapa previa.

Para la reducción en esta etapa, se puede emplear cualquier procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica. La reducción en esta etapa concretamente incluye, por ejemplo, reducción catalítica usando hidrógeno, ácido fórmico, formiato de amonio, hidrato de hidracina y un catalizador de paladio, platino, níquel; la reducción usando ácido clorhídrico, cloruro de amonio y hierro; y la reducción usando metanol y cloruro de estaño.

En el caso en que se use un catalizador de paladio al 10% sobre carbono para la reducción del grupo nitro, la cantidad del catalizador de paladio al 10 % - carbono se usa para la reducción del grupo nitro, la cantidad del catalizador de paladio al 10% sobre carbono puede estar en general entre 0,01 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 10 equivalentes.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción puede estar generalmente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (29) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 29)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (30) introduciendo un grupo nitro en el compuesto (29) obtenido en la etapa previa.

81

La nitración en esta etapa se puede efectuar, después de proteger opcionalmente en anilina, en cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Synthetic Communication, 2001, Vol. 31, No. 7, p. 1123 - 1128), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Cuando se usa nitrato de potasio para la nitración, la cantidad of nitrato de potasio a usar puede estar en general entre 0,1 y 100 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 1 equivalente.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear ácido trifluoroacético, anhídrido del ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico.

La temperatura de reacción puede estar generalmente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura del disolvente de reacción.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (30) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 30)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (31) reduciendo el compuesto (30) obtenido en la etapa anterior con el compuesto anteriormente mencionado (A-1).

Esta etapa may se puede efectuar después de proteger opcionalmente en anilina, de la misma manera que en la etapa 27, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (31) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 31)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (32) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (31) obtenido en la etapa anterior 30.

La reacción en esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 8, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (32) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente,

81

82

reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 32)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-2) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (32) obtenido en la etapa anterior con un compuesto (5).

La reacción en esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 4, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-2) de la invención así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía.

(Etapa 33-1)

Esta etapa es un procedimiento para producir un producto condensado haciendo reaccionar el compuesto (32) obtenido en la etapa 31 anterior con un compuesto (6).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 5-1, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El producto de condensación así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 33-2)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-12) mediante la ciclación del producto de condensación obtenido en la etapa anterior 33-1.

La ciclación en esta etapa se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-2, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Los compuestos (I-11) de la invención se pueden también producir en un procedimiento diferente en el que, después los compuestos (29) y (6) se hacen reaccionar, en un grupo nitro en el producto de reacción, y finalmente el grupo nitro se reduce a un grupo amino de manera simultánea con ciclación del compuesto resultante, o, si se desea, el compuesto se cicla de manera separada, o después de la ciclación o antes de la ciclación, el compuesto se hace reaccionar con un compuesto (A).

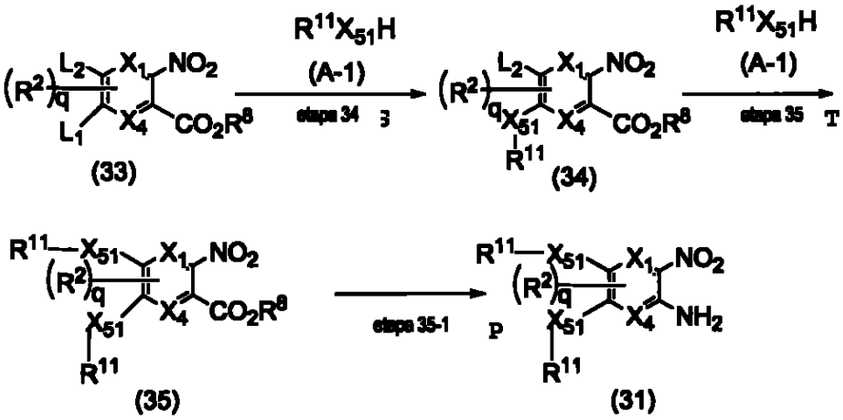
La amidación del compuesto (29) y el compuesto (6), la nitración, la reducción del grupo nitro en un grupo amino, la reacción con el compuesto (A) y la ciclación se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1, la etapa 13, la etapa 3, etapa 30 y la etapa 5-1, respectivamente, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-12) de la invención así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente,

82

reprecipitación, cromatografía.

Los compuestos (I-12) de la invención también se pueden producir a partir de un compuesto (31) que se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En estas fórmulas, los símbolos tienen los mismos significados que antes.]

(Etapa 34)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (34) haciendo reaccionar un compuesto (33) con el compuesto anteriormente mencionado (A-1). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 27, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (34) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 35)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (35) haciendo reaccionar el compuesto (34) con el compuesto anteriormente mencionado (A-1). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 30, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (35) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 33-1)

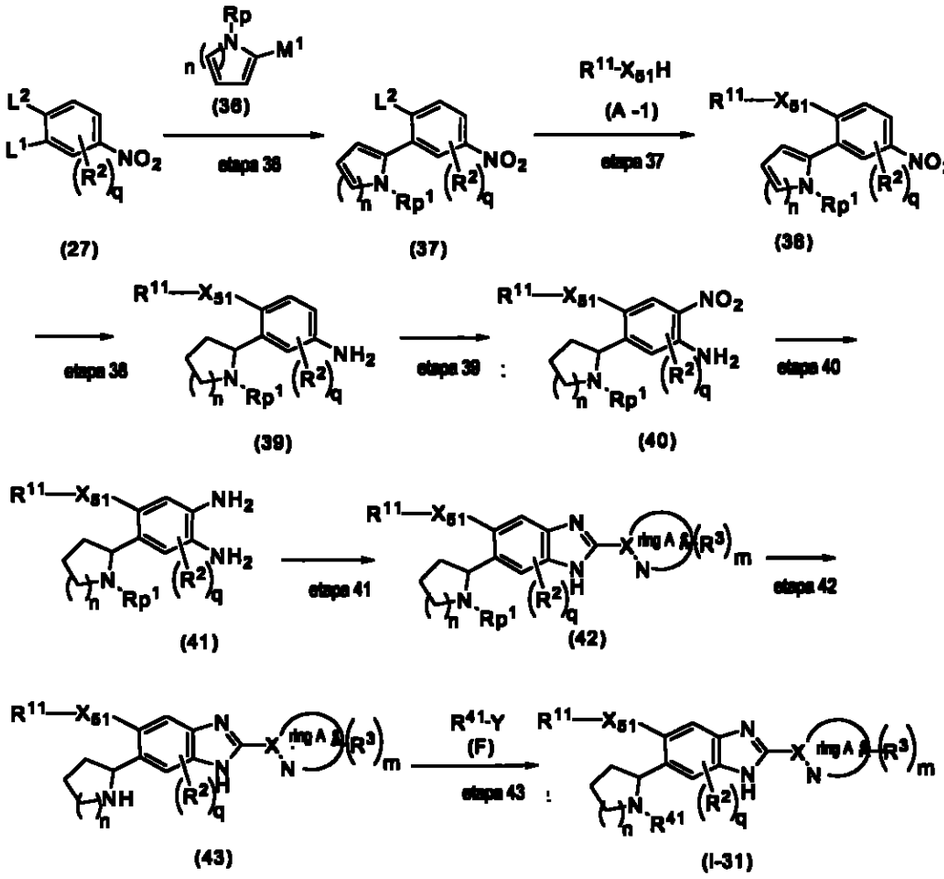
Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (31) convirtiendo -C(O)OR^8 en el compuesto (35) obtenido en la etapa anterior 35, en un grupo amino, y, por ejemplo, esto también se llama reacción de transición de Curtius. La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma

manera que en la etapa 48 a describir en esta memoria descriptiva más adelante, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (31) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

Usando el compuesto (31) así obtenido de acuerdo con el procedimiento de las etapas 31, 32, 33-1 33-2 mencionado anteriormente, se pueden producir los compuestos (I-12) de la invención.

Los compuestos (I-31) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En las fórmulas, n indica 1 ó 2; Y representa un grupo saliente; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.]

(Etapa 36)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (37) haciendo reaccionar el compuesto (27) con un compuesto (36) en presencia de una base y un catalizador metálico.

L^1 y L^2, más concretamente incluyen, por ejemplo, halógenos tales como flúor, cloro, bromo.

85

M^1 puede ser uno cualquiera capaz de producir el compuesto (37) mediante la reacción del compuesto (27) con el compuesto (36). Concretamente, por ejemplo, piridina trialquilestaño, ácido bórico, borato. Más concretamente, el compuesto (36) incluye, por ejemplo, trimetil-(piridin-2-il)estaño o ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrol-2-bórico.

En el caso en que se use-(piridin-2-il) estaño como el compuesto (36), por ejemplo, la reacción también se puede llamar reacción de Stille

En el caso en que se use ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrol-2-bórico como el compuesto (36), por ejemplo, la reacción también se puede llamar reacción de Suzuki.

La cantidad del compuesto (36) a usar varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 50 equivalentes, preferiblemente entre 0,2 y 10 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (27).

La cantidad de la base a usar también varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

La base a usar puede ser una cualquiera capaz de producir el compuesto (37) mediante la reacción del compuesto (27) con el compuesto (36) en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc- butóxido de potasio, trietilamina.

La cantidad del catalizador metálico a usar también varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,01 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 0,05 y 5 equivalentes.

El catalizador metálico a usar puede ser una cualquiera capaz de producir el compuesto (37) mediante la reacción del compuesto (27) con el compuesto (36) en esta etapa, incluyendo, por ejemplo, tetraquistrifenilfosfina paladio, diclorobistrifenilfosfina paladio, dicloro (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear etilen glicol dimetil éter, agua, tolueno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, benceno, acetona.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (37) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante

85

86

concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 37)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (38) haciendo reaccionar el compuesto (37) con el compuesto anteriormente mencionado (A-1).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 27, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (38) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 38)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (39) reduciendo el anillo hetero aromático y el grupo nitro en el compuesto (38) con un catalizador metálico en una atmósfera de hidrógeno y opcionalmente introduciendo un grupo protector en el producto de reacción.

La cantidad del agente reductor a usar puede estar en general entre 0,01 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 1 equivalente.

El agente reductor a usar puede ser una cualquiera capaz de producir el compuesto (39) a partir del compuesto (38) en esta etapa. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se puede usar platino al 10 % - carbono o negro de platino.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

La presión de reacción en esta etapa puede estar en general entre presión normal y 100 atmósferas (10133 kPa), preferiblemente entre presión normal y 20 atmósferas (2026,5 kPa).

El compuesto (39) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 39)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (40) introduciendo un grupo nitro en el compuesto (39). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la

86

etapa 29, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. Si se desea, Rp^1 se puede convertir. 87

El compuesto (40) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 40)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (41) reduciendo el grupo nitro en el compuesto (40). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 31, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (41) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 41)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (42) haciendo reaccionar el compuesto (41) con el compuesto anteriormente mencionado (5), o haciendo reaccionar el compuesto (41) con el compuesto anteriormente mencionado (6), y después ciclando el producto resultante.

La reacción del compuesto (41) con el compuesto (5) se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 32, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La reacción del compuesto (41) con el compuesto (6) seguida de ciclación se puede llevar a cabo de la misma manera que en las etapas 33-1 y 33-2 mencionadas anteriormente, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (42) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 42)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (43) retirando el grupo protector de amino Rp^1 en el compuesto resultante (42).

La retirada del grupo protector de amino Rp^1 se puede lograr de la misma manera que en el procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (43) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y

87

88

purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 43)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (I-3) de la invención haciendo reaccionar el compuesto (43) con un compuesto (F). La introducción del grupo protector amino R^4 en esta etapa se puede lograr de la misma manera que en el procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Más concretamente, R^4 incluye un alquilo, una alquilamida, un carbamoílo, un alquilcarbamoílo, un carbamato de alquilo

El compuesto (F) incluye concretamente, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido cloroacético, acrilato de tilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de bencilo.

La cantidad del compuesto (F) a usar varía, dependiendo del tipo de compuesto y del disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (43).

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no está específicamente definido hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden emplear diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, benceno, acetona, etanol, 2-propanol.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (I-31) de la invención también se puede producir en un procedimiento diferente, en el que después los compuestos (39) y (6) se hacen reaccionar, un grupo nitro se introduce en el producto resultante, y finalmente el grupo nitro se reduce a un grupo amino de manera simultánea con ciclación del compuesto resultante, o, si se desea, el compuesto se cicla de manera separada.

La amidación del compuesto (39) y el compuesto (6), la nitración, la reducción a partir del grupo nitro en un grupo amino, y la ciclación se puede efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1, la etapa 13, la etapa 3 y la etapa 5-1, respectivamente, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (I-31) de la invención así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente,

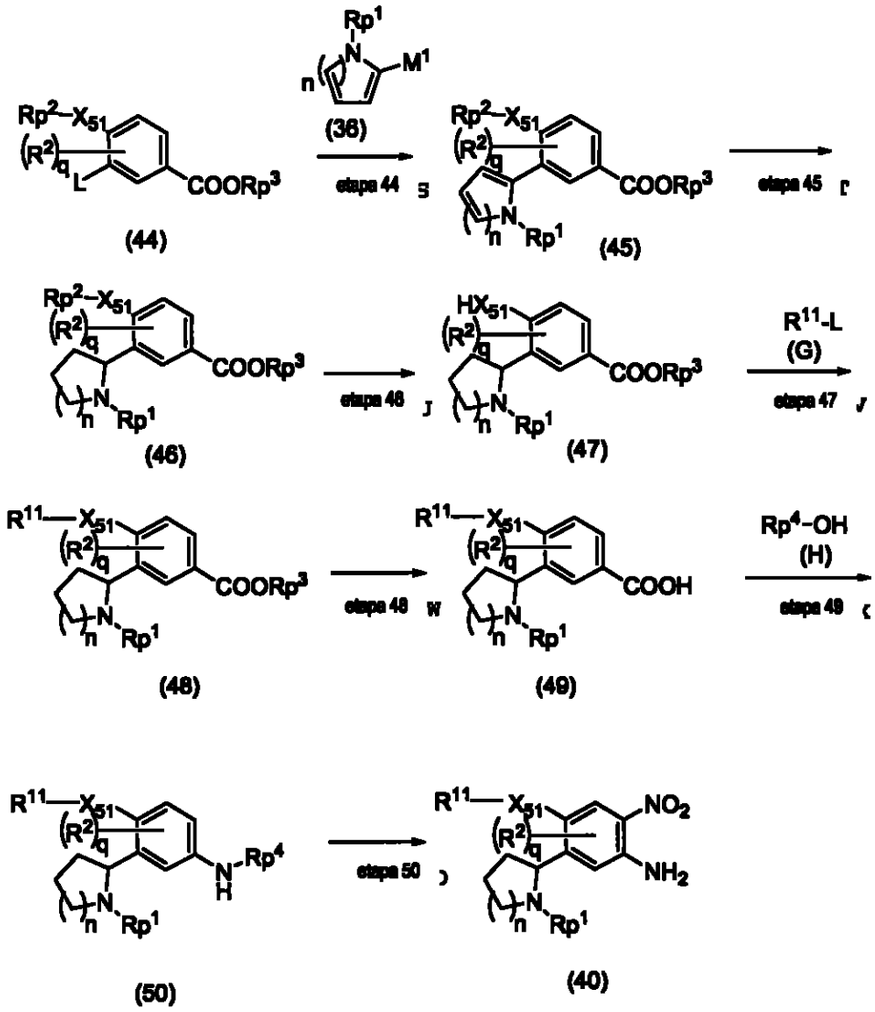
88

reprecipitación, cromatografía.

En el caso en que el grupo protector de amino Rp^1 en el compuesto (42) corresponde al R^4 deseado, después de las etapas 42 43 posteriores son innecesarias, o esto es, el compuesto (42) puede ser directamente un compuesto de la invención.

En el caso en que el compuesto (43) es un compuesto deseado, entonces la etapa 43 es innecesaria, innecesarias, el compuesto (43) puede ser directamente un compuesto de la invención.

Los compuestos (I-31) de la invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[En las fórmulas, Rp^2, Rp^3 y Rp^4 cada una representa un grupo protector; L representa un grupo saliente; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.]

(Etapa 44)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (45) haciendo reaccionar un

90

compuesto (44) con el compuesto anteriormente mencionado (36). Rp^2 es un grupo protector X_{51}-, concretamente incluyendo, por ejemplo, metoximetilo, metilo, bencilo, 4-metoxi-bencilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, terc-butildimetilsilil, terc-butilcarbonilo. Rp^3 es un grupo protector de carboxilo, concretamente incluyendo, por ejemplo, metoximetilo, metilo, etilo, terc-butilo, bencilo, 4-metoxi-bencilo, 2-(trimetilsilil)etilo, terc-butildimetilsililo. Rp^4 es un grupo alquilo inerte, concretamente incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo, bencilo, 4-metoxi-bencilo, 2-(trimetilsilil)etil. La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 36, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. El compuesto (45) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 45)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (46) reduciendo el anillo hetero aromático en el compuesto (45) obtenido en la etapa previa, con un catalizador metálico en una atmósfera de hidrógeno.

La cantidad del agente redactor a usar a usar puede estar en general entre 0,01 y 10 equivalentes, preferiblemente entre 0,05 a 1 equivalente.

El agente reductor a usar puede ser uno cualquiera capaz de producir el compuesto (46) a partir del compuesto (45) en esta etapa. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se puede usar platino al 10 % - carbono o negro de platino.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se define específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se pueden usar metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetato de etilo.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

La presión de reacción en esta etapa puede estar en general entre presión normal y 100 atmósferas (10133 kPa), preferiblemente entre presión normal y 20 atmósferas (2026,5 kPa).

El compuesto (46) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 46)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (47) retirando el grupo protector

90

91

Rp^2 en el compuesto (46). La retirada del grupo protector en esta etapa se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. Cuando Rp^2 es un metoximetilo, entonces la retirada del grupo protector se puede lograr, por ejemplo, mediante el uso de ácido trifluoroacético.

En el caso en que se use ácido trifluoroacético para la retirada de Rp^1, entonces la cantidad del catalizador a usar puede estar en general entre 0,01 y 1000 equivalentes, preferiblemente entre 0,1 y 10 equivalentes.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se define específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Para ello, por ejemplo, en esta memoria descriptiva se puede usar cloroformo.

La temperatura de reacción puede estar en general entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 100°C.

El tiempo de reacción puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

El compuesto (47) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse. Si se desea, Rp^1 se puede convertir.

(Etapa 47)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (48) haciendo reaccionar el compuesto (47) con un compuesto (G). L representa un grupo saliente, y pueden ser los mismos que los mencionados anteriormente L_1 y L_2. El compuesto (G) concretamente incluye, por ejemplo, bromuro de bencilo, 4-fluoro-benzonitrilo, 4-fluoro-benzaldehído. La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 27, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. El compuesto (48) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 48)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (49) retirando el grupo protector de carboxilo Rp^3 en el compuesto (48). El grupo protector de carboxilo en el compuesto (48) puede ser uno cualquiera capaz de actuar como grupo protector en las etapas previas 44 a 47 y son capaces de retirarse fácilmente en la etapa 48. Por ejemplo, incluye un alquilo inferior lineal o ramificado tal como metilo, etilo, terc-butilo; un halógeno - alquilo inferior tal como 2-yodometilo, 2,2,2-tricloroetilo; un alquenilo inferior tal como alilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; y un aralquilo tal como bencilo, para-metoxi-

94

92

bencilo.

La introducción y la retirada del grupo protector de carboxilo Rp^3 se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

El compuesto (49) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.. Si se desea, Rp^1 se puede convertir.

(Etapa 49)

Esta etapa es un procedimiento para producir un compuesto (50) haciendo reaccionar el compuesto (49) con un compuesto (H), y, por ejemplo, ésta es la llamada reacción de transición de Curtius. En resumen, usando un compuesto azida de ácido fosfórico y un compuesto alcohólico (17-1) en presencia de una base, la reacción se puede efectuar mediante cualquier procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Tetrahedron, Vol. 31, 1974, p. 2151 - 2157), o de acuerdo con él o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

La cantidad del compuesto alcohólico (H) a usar varía, dependiendo del tipo del compuesto y el disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes con relación a un equivalente del compuesto (49).

La cantidad de la base a usar también varía, dependiendo del tipo del compuesto y el disolvente usado y de las otras condiciones de reacción, pero puede estar en general entre 0,1 y 20 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes.

El compuesto azida de ácido fosfórico a usar puede ser cualquiera capaz de producir el compuesto (50) mediante la reacción del compuesto (49) con el compuesto (H) en esta etapa. Por ejemplo, incluye azida del ácido dietilfosfórico, azida del ácido difenilfosfórico.

La base a usar puede ser cualquiera capaz de producir el compuesto (50) mediante la reacción del compuesto (49) con el compuesto (H) en esta etapa. Por ejemplo, incluye hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, acetato de potasio, terc-butóxido de potasio, trietilamina.

El disolvente de reacción a usar en esta etapa no se define específicamente hasta ahora ya que no interfiere con la reacción. Por ejemplo, incluye tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, 1,4-dioxano, benceno.

La temperatura de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente de reacción usado, preferiblemente entre temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción en esta etapa puede estar en general entre 0,1 y 72 horas, preferiblemente entre 0,5 y 12 horas.

92

93

El compuesto (50) así obtenido se puede someter a la siguiente etapa, después aislarse y purificarse de cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, o después no aislarse ni purificarse.

(Etapa 50)

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (40) introduciendo un grupo nitro en el compuesto (50). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la etapa 29, o de acuerdo con ella, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Después o no después de aislarse y purificarse mediante cualquier manera conocida para el aislamiento y purificación, por ejemplo, mediante concentración, concentración a presión reducida, cristalización, extracción con disolvente, reprecipitación, cromatografía, el compuesto (40) así obtenido se puede procesar de acuerdo con las etapas 40 a 43 anteriormente mencionadas para por lo tanto producir un compuesto (I-3) de la invención.

Los compuestos (I-31) de la invención también se puede producir en un procedimiento diferente en el que, después Rp^4 se retira del compuesto (50) proporcionando el derivado de anilina y después el derivado de anilina se hace reaccionar con el compuesto (6), se introduce un grupo nitro en el producto de reacción, y finalmente el grupo nitro se reduce a un grupo amino de manera simultánea con ciclación del compuesto resultante, o si se desea, el compuesto se cicla de manera separada.

La amidación del compuesto (50) y el compuesto (6), la nitración, la reducción a partir del grupo nitro en un grupo amino, y la ciclación se pueden efectuar de la misma manera que en la etapa 5-1, la etapa 13, la etapa 3 y la etapa 5-1, respectivamente, o de acuerdo con ellas, o mediante combinación con un procedimiento ordinario. La retirada de Rp^4 se puede efectuar de la misma manera que en el procedimiento mencionado anteriormente (Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2ª Ed., John Wiley & Sons, 1991), o de acuerdo con él, o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

Los derivados novedosos de bencimidazol 2-heteroaril-sustituidos que proporciona la invención pueden estar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales se pueden producir mediante cualquier procedimiento ordinario a partir de los compuestos (I-0) de la invención y a partir de los compuestos de las fórmulas (I-1), (I-11), (I-12), (I-2), (I-11-0), (I-31) y (I-4) mencionadas anteriormente que están dentro del ámbito de los compuestos (I-0).

Concretamente, cuando los compuestos (I-0), (I-1), (I-11), (I-12), (I-2), (I-11-0), (I-31) y (I-4) tienen un grupo básico derivado de, por ejemplo, un grupo amino o un grupo piridilo en la molécula, entonces los compuestos se pueden procesar con un ácido de manera que se conviertan en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, halurohidratos tales como clorhidratos, fluorhidratos, bromhidratos, yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos,

sulfatos, fosfatos, carbonatos; alquillsulfonatos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos; arilsulfonatos tales como bencenoesulfonatos, p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos tales como fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos, maleatos; otras sales de adición de ácidos orgánicos con aminoácidos tales como glutamatos, aspartatos. Cuando los compuestos de la invención tienen un grupo ácido en la molécula, por ejemplo, cuando tienen un grupo carboxilo, entonces los compuestos se pueden procesar con un ácido de manera que se conviertan en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Las sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos con sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos con calcio o magnesio; sales de amonio; sales de adición de base orgánica con guanidina, trietilamina, diciclohexilamina, etc. Además, los compuestos de la invención también pueden estar en cualquier otra forma de los hidratos o solvatos o de sus compuestos libres o sus sales.

En la producción de medicinas para la prevención y remedio de la diabetes de tipo II o enfermedades o síntomas asociados a ella, los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden combinar con sustancias vehículos.

La dosis de los compuestos de fórmula (I) de la invención para la prevención y remedio de enfermedades naturalmente varía, dependiendo de la propiedad del síntoma a tratar, el compuesto específico seleccionado para ello y la vía de administración.

Además, la dosis también varía dependiendo de la edad, el peso del cuerpo y la sensibilidad de los pacientes. En general, la dosis diaria para la administración de una vez o en varias veces puede ser entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Como puede ser el caso, la administración de una dosis por encima del intervalo puede ser necesaria.

Se describe un ejemplo de una dosis adecuada para la administración oral. La dosis diaria para la administración de una vez o dos a cuatro veces puede estar al menos entre aproximadamente 0,01 mg y como mucho 2,0 g. Preferiblemente, la frecuencia de administración diaria es una o dos veces al día, y la dosis diaria está entre aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg. Más preferiblemente, la dosis diaria está entre aproximadamente 10 mg y 100 mg para la administración de una vez al día.

Para la administración intravenosa o administración oral, una dosis típica del compuesto (I) puede estar entre aproximadamente 0,001 mg/día/g de peso corporal a aproximadamente 100 mg/día/g de peso corporal), más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/día/g de peso corporal a 10 mg/día/g -de peso corporal.

Como se ha mencionado en esta memoria descriptiva anteriormente, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición" significa que contiene no solamente producido combinando,

hibridando o agregando directa o indirectamente 2 o más ingredientes, un producto producido como resultado de la disociación de uno o más ingredientes, o un compuesto producido como resultado de la reacción o interacción de tipos diferentes de ingredientes, pero también un ingrediente activo o inactivo de constitución de un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable).

Cuando se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición de la invención preferiblemente contiene una composición de la fórmula (I) en una cantidad eficaz para el remedio y prevención de la diabetes de tipo II y para el retardo de la aparición de la enfermedad.

Para administrar la dosis eficaz del compuesto de la invención a mamíferos, especialmente a seres humanos, que se puede emplear en cualquier vía de administración adecuada. Por ejemplo, la vía puede ser administración oral, administración rectal, administración local, administración intravenosa, administración oftálmica, administración en los pulmones o administración nasal. Los ejemplos de las formas de administración son comprimidos, trociscos, polvos, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, aerosoles. Se prefiere los comprimidos orales.

Cuando se preparan composiciones orales, se puede usar cualquier medio farmacéutico ordinario. Sus ejemplos son agua, glicol, alcohol graso, aditivos de fragancias, conservantes, colorantes. Cuando se preparan composiciones líquidas para la administración oral, por ejemplo, se mencionan suspensiones, elixires y soluciones. Sus vehículos son, por ejemplo, almidón, azúcar, celulosa microcristalina, diluyente, promotor de granulación, lubricante, aglutinante, disgregante. Cuando se preparan composiciones sólidas para las administraciones orales, por ejemplo, se mencionan polvos, cápsulas y comprimidos. Sobre todo, se prefieren tales composiciones sólidas para la administración oral.

En vista de su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las formas más ventajosas para la administración oral. Si se desea, los comprimidos y cápsulas son las formas más ventajosas para la administración oral

Además de los modos de administración ordinaria mencionados anteriormente para ellos, los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar de acuerdo con los sistemas de liberación controlada y/o sistemas de distribución controlada, por ejemplo, como en las patentes de Estados Unidos 3.845.770. 3.916.899. 3.536.809. 3.598.123. 3.630.200 y 4.008.719.

La composición farmacéutica de la invención adecuada para la administración oral incluye, cápsulas, anacardos y comprimidos que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo en al forma de polvos o gránulos de los mismos, o en forma de líquidos solubles en agua, líquidos insolubles en agua, emulsiones aceite en agua o emulsiones agua en aceite de los mismos. Estas composiciones se pueden preparar mediante cualesquiera procedimientos farmacéuticos, y todos los procedimientos incluyen un procedimiento de combinación del ingrediente activo con un vehículo de uno o más ingredientes necesarios.

En general, el ingrediente activo se mezcla de manera uniforme y completa con un vehículo líquido, o un vehículo sólido bien separado o con ambos, y después, si se desea, el producto se configura

96

en formas adecuadas para preparar la composición. Por ejemplo, los comprimidos se producen mediante compresión y configuración, opcionalmente junto con uno o más compuestos secundarios. Usando una máquina adecuada, los comprimidos se pueden producir mezclando el ingrediente activo opcionalmente con aglutinante, lubricante, vehículo inerte, tensioactivo o dispersante y comprimiendo la mezcla resultante de cualquier manera deseada en polvo o gránulos.

Los comprimidos configurados se preparan configurando la mezcla del compuesto húmedo en polvo y un diluyente líquido inerte, usando una máquina adecuada.

Preferiblemente, los comprimidos cada uno de ellos contiene entre aproximadamente 1 mg y 500 mg del ingrediente activo.

Los ejemplos de los modos de administración de los compuestos de fórmula (I) para uso farmacéutico son como sigue:

[Tabla 1]

Suspensión para Inyección (I. M.)

	mg/ml
compuesto de fórmula (I)	10
metilcelulosa	5,0
Tween 80	0,5
alcohol bencílico	9,0
cloruro de benzalconio	1,0

se añade agua para inyección para completar 1,0 ml,

[Tabla 2]

Comprimidos

	mg/comprimido
compuesto de fórmula (I)	25
metilcelulosa	415
Tween 80	14,0
alcohol bencílico	43,5
estearato de magnesio	2,5

total 500 mg

~~96~~

[Tabla 3]

Cápsulas

	mg/cápsula
compuesto de fórmula (I)	25
polvo de lactosa	573,5
estearato de magnesio	1,5

total 600 mg

[Tabla 4]

Aerosol

	per one container
compuesto de fórmula (I)	24 mg
lecitina, NF Liq. Conc.	1,2 mg
triclorofluorometano, NF	4,025 g
diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar, se combinan con cualesquiera otras medicinas que se pueden usar no solamente para las enfermedades o síntomas asociadas a la diabetes de tipo II pero para el remedio/prevención/retardo de la aparición de la diabetes de tipo II. Las medicinas adicionales se pueden administrar en cualquier vía de administración y la dosis generalmente empleada en la técnica, simultáneamente con o de manera separada a partir del compuesto de fórmula (I).

En el caso en que se use el compuesto de fórmula (I) junto con una o más medicinas, entonces una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) y se prefiere las medicinas adicionales. De acuerdo con lo anterior, la composición farmacéutica de la invención puede comprender no solamente el compuesto de fórmula (I) pero también uno o más de tales ingredientes activos. Los ejemplos de los ingredientes activos que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (I) se mencionan más adelante, que, sin embargo, no son limitantes. Se pueden administrar de manera separada o se pueden administrar de manera simultánea como contenidos en la misma composición farmacéutica.

(a) bis-guanidas (e.g., buformin, metoformin, fenformin,),

(b) agonistas PPAR (por ejemplo, triglitazon, pioglitazon, nosiglitazon),

(c) insulina,

(d) somatostatin,

(e) inhibidores de la α-glucosidasa (por ejemplo, boglibosa, miglitol, acarbosa),

(f) promotores de secreción de insulina (por ejemplo, acetohexamida, calbutamida, cloropropamida, ligbomlida, glicrazida, glimerpida, glipidide, gliquidina, glisoxepida, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, trazamida, tolbutamida, tolciclamida, nateglinida, repaglinida), y

(g) inhibidores de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV).

La relación de peso del compuesto de fórmula (I) del segundo ingrediente activo puede variar dentro de un amplio intervalo, y depende de la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales. De acuerdo con lo anterior, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula (I) se combina con un agonista PPAR, entonces la relación de peso del compuesto de fórmula (I) al agonista PPAR puede estar generalmente entre 1000/1 y 1/1000, preferiblemente entre aproximadamente 200/1 y 1/200. La combinación del compuesto de fórmula (I) y el otro ingrediente activo puede estar dentro del intervalo mencionado anteriormente. En cualquier caso, una cantidad eficaz de los ingredientes individuales debe estar en la combinación.

La potencia activadora de la glucoquinasa de los compuestos de fórmula (I) de la invención y un procedimiento de ensayo se describe más adelante.

El excelente efecto activador de la glucoquinasa de los compuestos de fórmula (I) se puede determinar mediante un procedimiento descrito en las referencias (por ejemplo, Diabetes, Vol. 45, p. 1671 - 1677, 1996), o de acuerdo con él.

La actividad glucoquinasa se puede determinar no directamente midiendo la glucosa-6-fosfato, sino midiendo el nivel de Thio-NADH, que se produce cuando una enzima indicadora, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa produce fosfogluconolactona a partir de la glucosa-6-fosfato, y se basa en el nivel, se puede determinar el grado de actividad glucoquinasa del compuesto ensayado.

En este ensayo, se usó una GK de hígado humano recombinante, que se expresa por *E. coli* como una proteína de fusión FLAG en ella y se purificó mediante gel de afinidad ANTIFLAG M2 (Sigma).

Usando una placa de de 96 pocillos, el ensayo se llevó a cabo a 30°C. 69 µl de un tampón de ensayo (tampón Hepes 25 mM /pH = 7,2, $MgCl_2$ 2 mM, ATP 1 mM, TNAD 0,5 mM, ditiotreitol 1 mM) se puso en la placa, y se añadió 1 µl de una solución DMSO del compuesto o DMSO solo como control se añadió a ello. A continuación, 20 µl de una mescal de enzima (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) enfriado en hielo se añadió a ello, y se añadieron 10 µl de un sustrato, se añadió glucosa 25 mM a ello, y se inició la reacción (concentración de glucosa final = 2,5 mM).

Después del inicio de la reacción, se midió el incremento de la absorbancia a 405 nm durante 10 minutos a intervalos de 30 segundos, y el incremento durante los primeros 5 minutos se usó para evaluar el compuesto ensayado. Se añadió FLAG-GK de manera que el incremento en absorbancia después de 5 minutos en presencia de DMSO al 1 % podría estar entre 0,05 y 1,0.

El nivel de OD del control de DMSO se estableció como 100 %; y se determinó el nivel de OD del compuesto de ensayo a diferentes concentraciones. A partir del nivel de OD en cada concentración, se computaron Emáx (%) y CE50 (µM) y se usaron como el índice de la potencia activadora de la GK del compuesto.

La potencia de activación de la GK de los compuestos de la invención se midió de acuerdo con

99

el procedimiento anterior, y los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 5]

(potencia activadora de la GK de los Compuestos de la invención)

Compuesto No.	Emáx (%)	CE50 (μM)
Ejemplo 67	832	1,4
Ejemplo 26	768	2,3
Ejemplo 122	664	1,9

Como se muestra en la Tabla 1 anterior, los compuestos de la invención tienen una excelente potencia activadora de la GK indicado por la Emáx y CE50.

EJEMPLOS

La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes Ejemplos, sin embargo mediante los que la invención no se debe limitar en absoluto.

Ejemplo de preparación 1:

10 partes del compuesto del ejemplo de Producción 1, 15 partes de óxido de magnesio pesado y 75 partes de lactosa se mezclan de manera uniforme proporcionando una preparación en polvo o particulada de cómo mucho 350 μm de tamaño. La preparación se encapsula para preparar las cápsulas.

Ejemplo de preparación 2:

45 Partes del compuesto del ejemplo de producción 1, 15 partes de almidón, 16 partes de lactosa, 21 partes de celulosa microcristalina, 3 partes de alcohol poli vinílico y 30 partes de agua destilada se mezclan de manera uniforme, después se muelen, se granulan y se secan, y después se tamizan para preparar gránulos que tienen un tamaño de entre 1410 y 177 μm de tamaño. μ

Ejemplo de Preparación 3:

Se preparan gránulos de la misma manera que en el ejemplo de preparación 2. 3 partes de estearato de calcio se añaden a 96 partes de los gránulos, y se configuran bajo presión proporcionando comprimidos que tienen un diámetro de 10 mm

Ejemplo de Preparación 4:

10 partes de celulosa cristalina y 3 partes de estearato de calcio se añaden a 90 partes de los gránulos obtenidos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de preparación 2, y se configuran bajo compresión proporcionando comprimidos que tienen un diámetro de 8 mm. Éstos se revisten con una suspensión mixta de gelatina de jarabe y precipitan carbonato de calcio para preparar comprimidos revestidos de azúcar.

A continuación, la invención se describe más concretamente con referencia a los ejemplos de preparación, los Ejemplos de producción y los ejemplos de referencia, mediante los que, sin embargo, la invención no se debe limitar en absoluto.

En la cromatografía en capa fina en los ejemplos, se usó Silicagel $60F_{245}$ (Merck) para la placa, y

99

se usó un detector de UV para la detección. Para la columna de gel de sílice, se usó Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical); y para el gel de sílice de columna de fase inversa, se usó LC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) o YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Laboratory).

Los significados de las abreviaturas en los siguientes Ejemplos se muestran a continuación.

i-Bu: isobutilo

n-Bu: n-butilo

t-Bu: t-butilo

Me: metilo

Et: etilo

Ph: fenilo

i-Pr: isopropilo

n-Pr: n-propilo

$CDCl_3$: cloroformo pesado

CD_3OD: metanol pesado

DMSO-d_6: dimetilsulfóxido pesado

Los significados de las abreviaturas en los siguientes espectros de resonancia magnética se muestran a continuación.

s : singlete

d : doblete

dd: doblete-doblete

t : triplete

m : multiplete

a: ancho

c: cuartete

J : constante de acoplamiento

Hz: hercio

Ejemplo 1:

2-Piridin-2-il-5,6-bis(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-piridina:

2,09 g of 3-hidroxipiridina y 5,52 g de carbonato de potasio se añadieron a una solución de dimetilformamida (20 ml) de 3,18 g of 3,4-difluoronitrobenceno, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina en orden, y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 5-fluoro-2-nitro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamina:

1,0 g de catalizador de hidróxido de paladio al 20 % - carbono se añadió a una solución de metanol (30 ml) de 4.72 g de 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-piridina, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 1,88 g de nitrato de potasio a una solución de ácido trifluoroacético (40 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Después el disolvente se evaporó a parte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado y solución salina saturada, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a parte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 4/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 4,5-bis(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

285 mg de 3-hidroxipiridina y 829 mg de carbonato potásico se añadieron a una solución de dimetilformamida (8 ml) de 680 mg de 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-piridina, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo un producto bruto. Se añadieron 500 mg de un catalizador de níquel Raney desarrollado a una solución de etanol (10 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 4) <u>Producción de 2-piridin-2-il-5,6-bis(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol</u>

Se añadieron 0,01 ml of piridina-2-carboxaldehído a una solución de nitrobenceno (0,3 ml) de 30 mg of 4,5-bis(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina a 120°C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcal de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa. [ODS-AS-360-CC (por YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-0.1 % de ácido trifluoroacético]. El disolvente de la fracción resultante se evaporó a parte a presión reducida, y esto se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Artículo 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo..

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,10 - 7,40 (4H, m), 7,28 (1H, s), 7,38 (1H, ddd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 7,6 Hz), 7,62 (1H, s), 7,87 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 8,12 - 8,40 (4H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,63 (1H, d, J =

4,8 Hz), 10,8 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 382 [M+H]

Ejemplo 2:

5-(2-Hidroximetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color Amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con el procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-2-nitro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilamina obtenido en el Ejemplo 1 (etapa 2) y 2-hidroximetil-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 4,45 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,08 - 7,30 (5H, m), 7,30 - 7,43 (2H, m), 7,86 (1H, t d, J = 8,0 Hz, 2,4 Hz), 8,18 - 8,32 (1H, m), 8,22 (1H, s), 7,36 (1H, d, J =7,6 Hz), 8,62 (1H , d, J = 8,4 Hz), 10,54 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 411 [M+H]

Ejemplo 3:

5-(2-(1-Hidroxi-etil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(1-hidroxi-etil)-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.34 (6H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 4.4 Hz,8.0 Hz), 7.02-7.34 (6H, m), 7.38 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.42-7.60 (1H, m), 7.87 (1H, td, J = 7.6 Hz,1.6 Hz), 8.20-8.34 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.60-8.64 (1H, m), 10.72 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 4:

5-(2-Acetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-acetil-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,22 - 2,50 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 - 7,45 (4H, m), 7,45 - 7,95 (5H, m), 8,20 - 8,35 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,60 - 8,70 (1H, m), 10,49 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 423 [M+H]

Ejemplo 5:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6.80 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,25 - 7,35 (2H, m), 7,35 -

103

7,7471H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 - 7,70 (1H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,12 - 8,25 (1H, m), 8,31 (1H, s a), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,58 - 8,68 (1H, m), 10,80 - 11,08 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 6:

5-(3-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7.02 - 7.08 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 4,4 Hz, 7,5 Hz), 7,28 - 7,36 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,42 - 7,52 (1H, m), 7,88 (1H, dt, J = 1,6 Hz, 7,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,62 (1H, d, J = 5,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 7:

5-(4-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6.84 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,04 - 7,12 (1H, m), 7,12 - 7,26 (1H, m), 7,26 - 7,43 (1H, m), 7,30 - 7,43 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,44 - 7,76 (1H, m), 7,78 - 7,90 (1H, m), 8,12 - 8,21 (1H, m), 8,21 - 8,30 (1H, m), 8,30 - 8,40 (1H, m), 8,43 - 8,65 (1H, m), 10,88 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 8:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-dimetilamida del ácido benzoico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 (3H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 - 7,23 (2H, m), 7,26 - 7,36 (3H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,19 - 8,38 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 452 [M+H]

Ejemplo 9:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metanosulfonil-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.40 (3H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7,10 - 7,16 (1H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 7,32

103

(1/2H, s), 7,38 (1/2H, s), 7,39 - 7,43 (1H, m), 7,65 (1/2H, s), 7,70 (1/2H, s), 7,83 (2H, dd, J = 8,8,3,1 Hz), 7,90 (1H, ddd, J = 7,8, 7,8, 1,7 Hz), 8,23 (1H, s a), 8,32 (1H, s a), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,7 Hz), 10,84 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 459 [M+H]

Ejemplo 10:

5-(4-Metoxicarbonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxibenzoato de metilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.88 (3H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, ddd, J = 8,6,2,9,1,5 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6,4,8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,32 (1H, s a), 7,87 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 5,1, 1,8 Hz), 10,80 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 439 [M+H]

Ejemplo 11:

5-(2-Formil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-benzaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 -7,58 (6H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 8,12 - 8,34 (3H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,55 - 8,67 (1H, m), 10,06 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 409 [M+H]

Ejemplo 12:

5-(2-Carboxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 2-hidroxibenzoico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 8,6,2,9,1,5 Hz), 7,34 (1H, ddd, J = 8,6, 4,8, 0,7 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,7,4,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,5 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,9, 0,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 4,8,1,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 13:

5-(2-Metil-piridin-5-ilsulfanil)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metil-

piridina-3-tiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,53 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,05,7,36 (tautomer,1H, s), 7,12-7,24 (2H, m), 7,32 - 7,36 (1H, m), 7,44, 7,76 (tautómero,1H, s), 7,50 - 7,56 (1H, m), 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,26 - 8,36 (3H, m), 8,45 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,4 Hz), 11,28 - 11,40, 11,40 - 11,50 (tautómero,1H, s a)

IEP-EM (m/e): 412 [M+H]

Ejemplo 14:

5-(2-Etoxicarbonil-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metanosulfonil-fenol y 2-hidroxibenzoato de etilo en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,03 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,4, 6,3 Hz), 7,00 (2H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,10 - 7,17 (1H, m), 7,14 (1/2H, s a), 7,32 (1/2H, s a), 7,37 - 7,43 (2H, m), 7,49 (1/2H, s a), 7,67 (1/2H, s a), 7,81 (2H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,82 - 7,90 (2H, m), 8,36 - 8,40 (1H, m), 8,62 - 8,64 (1H, m), 10,85 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 530 [M+H]

Ejemplo 15:

5-(2-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(4- metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 14 y dimetilamida del ácido 2- hidroxibenzoico en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.58-3.06 (9H, m), 6,83 (1/3H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 (2/3H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 - 7,11 (3H, m), 7,12 - 7,18 (2H, m), 7,12 - 7,18 (1/2H, m), 7,23 - 7,33 (1H, m), 7,23 - 7,33 (1/2H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,58 (1/3H, s), 7,64 (2/3H, s), 7,83 - 7,90 (3H, m), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,62 - 8,64 (1H, m), 10,58 (2/3H, s a), 10,61 (1/3H, s a)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 16:

5-(2-Metoxi-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-metoxi- fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,87 - 6,95 (3H, m), 7,00 (1/2H, s), 7,08 (2H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,08 -7,38 (1H, m), 7,31 (1/2H, s), 7,35 (1/2H, s), 7,35 - 7,38 (1H, m), 7,64 (1/2H, s), 7,83 (2H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,8,1,6 Hz), 8,33 - 8,38 (1H, m), 8,60 - 8,62 (1H, m), 10,62 (1/2H, s a), 10,73 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 488 [M+H]

106

Ejemplo 17:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,86 (2H, t, J = 9,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 12,8 Hz), 7,37 - 7,55 (4H, m), 7,62 - 7,92 (4H, m), 8,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,0 Hz)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 18:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-fenoxi-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando dimetilamina del ácido 4-hidroxibenzoico y fenol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,99 (3H, s a), 3,07 (3H, s a), 6,85 - 6,88 (4H, m), 6,97 - 7,14 (1H, m), 7,21 - 7,27 (3H, m), 7,31 - 7,37 (3H, m), 7,55 (1/2H, s a), 7,61 (1/2H, s a), 7,84 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,61 (1H, s a), 10,48 (1/2H, s a), 10,51 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 451 [M+H]

Ejemplo 19:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 18 y 4-metilmercapto-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,44 (3H, s), 2,99 (3H, s a), 3,07 (3H, s a), 6,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 - 7,28 (1H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1/2H, s a), 7,60 (1/2H, s a), 7,84 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,59 - 8,61 (1H, m), 10,55 (1/2H, s a), 10,60 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 497 [M+H]

Ejemplo 20:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(2-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-metanosulfonil-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,94 (3/2H, s), 2,99 (3H, s a), 3,03 (3/2H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,88-6,93 (3H, m), 7,15 - 7,22 (1H, m), 7,24 (1/2H, s), 7,34 - 7,42 (3H, m), 7,39 (1/2H, s), 7,45 - 7,52 (1H, m), 7,64 (1/2H, s), 7,70 (1/2H, s), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 3,9 Hz), 10,72 (1H, s a)

107

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 21:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metanosulfonil-fenol,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,00 (3H, s a), 3,03 (3H, s), 3,08 (3H, s a), 6,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1/2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,7,4,9 Hz), 7,64 (1/2H, s a), 7,66 (1/2H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz), 10,77 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 22:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(4-metoxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metoxi- fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,00 - 3,07 (6H, m), 3,76 (3/2H, s), 3,77 (3/2H, s), 6,74 - 6,86 (4H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1/2H, s a), 7,19 (1/2H, s a), 7,32 - 7,36 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1/2H, s a), 7,58 (1/2H, s a), 7,83 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 7,7, 3,7 Hz), 8,58 - 8,61 (1H, m), 10,58 (1/2H, s a), 10,79 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 23:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-2-iloxi)-1H-bencimidazol·ditrifluoroacetate

El compuesto del título se obtuvo en forma un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxipiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,93 - 7,13 (4H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,41 (1Hx1/2, s), 7,56 (1Hx1/2, s), 7,64 (1Hx1/2, s), 7,67 - 7,75 (1H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 7,81 (1Hx1/2, s), 8,02 - 8,06 (1H, m), 8,12 - 8,20 (1H, m), 8,27 - 8,33 (1H, m), 8,82 - 8,87 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 452 [M+H]

Ejemplo 24:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(2-etoxicarbonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxibenzoato de etilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,01 (3H, s a), 3,07 (3H, s a), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,80 -

102

108

6,91 (3H, m), 7,08 - 7,14 (1H, m), 7,12 (1/2H, s a), 7,18 (1/2H, s a), 7,26 - 7,41 (4H, m), 7,49 (1/2H, s a), 7,61 (1/2H, s a), 7,84 - 7,87 (2H, m), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,61 - 8,62 (1H, m), 10,85 (1/2H, s a), 10,95 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 523 [M+H]

Ejemplo 25:

5-(2-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando dimetilamida del ácido 2-hidroxibenzoico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.64-3,08 (12H, m), 6,81 (1/2H, s), 6,85 (1/2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,08 (1/2H, s), 7,12 (1/2H, s), 7,21 (1/2H, s), 7,24 (1/2H, s), 7,25 - 7,29 (2H, m), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,35 - 7,53 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,83 - 7,88 (1H, m), 8,33 - 8,38 (1H, m), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz), 10,52 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 26:

5-(2-Acetil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-acetil-fenol,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,36 (3/2H, s), 2,40 (3/2H, s), 3,00 (3H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,76 - 6,84 (3H, m), 7,05 - 7,11 (1H, m), 7,15 - 7,25 (1H, m), 7,26 - 7,28 (1H, m), 7,32 - 7,35 (2H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,63 (1/2H, s), 7,68 (1/2H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,86 - 7,90 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,65 (1H, s), 10,73 (1Hx1/2, s a), 10,88 (1Hx1/2, s a)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 27:

5-(4-Acetil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 19 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-acetil-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,55 (3H, s), 2,98 (3H, s a), 3,09 (3H, s a), 6,70 - 6,90 (4H, m), 7,23 (1/2H, s), 7,34 (1/2H, s), 7,26 (1/2H, s), 7,33 - 7,35 (2H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,65 (1/2H, s), 7,68 (1/2H, s), 7,86 - 7,91 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 3,5 Hz), 10,85 (1/2H, s a), 10,95 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 28:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo

108

procedimiento del Ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-benzonitrilo y 4-hidroxi-benzonitrilo en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,80 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, td, J = 7,6 Hz,74 Hz), 7,34 - 7,47 (3H, m), 7,47 - 7,58 (3H, m), 7,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,0 Hz), 10,58 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 29:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(3-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 28 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(2-ciano-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 28 y 3-hidroxi-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,93-6,84 (1H, m), 6,96 - 7,12 (3H, m), 7,27 - 7,38 (3H, m), 7,38 - 7,48 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 1,6 Hz,7,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,89 (1H, t, J = 7,6 Hz,), 8,42 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,65 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 30:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-(2-hidroxietil)-fenoxi)-1H-bencimidazol·monotrifluoroacetate

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 29 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxietil-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 - 7,21 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,56 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,63 - 7,73 (3H, m), 8,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 449 [M+H]

Ejemplo 31:

5-(4-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 1 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-oxi-piridin-3-ilo y 4-ciano-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,86 - 6,90 (2H, m), 7,11 (1/2H, ddd, J = 7,3,2,8,1,5 Hz), 7,13 (1/2H, ddd, J = 7,3, 2,8, 1,5 Hz), 7,18 (1/2H, dd, J = 7,3,4,8 Hz), 7,20 (1/2H, dd, J = 7,3,4,8 Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 7,37 (1/2H, s), 7,44 (1/2H, s), 7,48 - 7,57 (3H, m), 7,60 (1/2H, s), 7,66 (1/2H, s), 8,20 (1/2H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 (1/2H, d, J = 2,8 Hz), 8,30 (1/2H, dd, J = 4,8,1,5 Hz), 8,32 (1/2H, dd, J = 4,8,1,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,65 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 422 [M+H]

110

Ejemplo 32:

Producción de 2-pirazin-2-il-5,6-bis(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

7,7 mg de ácido pirazina-2-carboxílico y 20 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución de piridina (1 ml) de 15 mg de 4,5-bis(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 1 (etapa 3), y el líquido de reacción agitó durante toda uan noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetate de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en 1 ml de oxicloruro de fósforo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 100°C. Se evaporó aparte el oxicloruro de fósforo a presión reducida, y éste se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro- Se evaporó aparte el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fian de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1 +amoníaco acuoso al 0,1 %) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,20 - 7,82 (6H, m), 8,11 (2H, s), 8,20 - 8,28 (2H, m), 8,67 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,47 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 383 [M+H]

Ejemplo 33:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 32 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 9.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,91 (3H, s), 3,04 (3H, d, J = 1,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14-7,18 (1H, m), 7,19 - 7,25 (1H, m), 7,35 (1/2H, s), 7,41 (1/2H, s), 7,68 (1/2H, s), 7,73 (1/2H, s), 7,84 (2H, dd, J = 9,0,1,6 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 7,1,2,7 Hz), 8,32-8,35 (1H, m), 8,59-8,62 (1H, m), 8,69 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,63 - 9,64 (1H, m), 10,91 (1Hx1/2, s a), 10,8 (1Hx1/2, s a)

IEP-EM (m/e): 460 [M+H]

Ejemplo 34:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(2-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 32 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-5-(2-metanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 20.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,95 (3/2H, s), 2,99 (3H, s a), 3,05 (3/2H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,80-6,91 (3H, m), 6,89-6,95 (3H, s), 7,17-7,24 (1H, m), 7,20 (1/2H, s), 7,35-7,39 (2H, m), 7,35-7,39 (1/2H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 7,66 (1/2H, s), 7,70 (1/2H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,67 (1H, dd, J

= 2,4,2,0 Hz), 9,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,65 (1/2H, s a), 10,74 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 530 [M+H]

Ejemplo 35:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 32 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 17.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,09 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 7,15 (1H, td, J = 7,6 Hz,1,0 Hz), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J = 1,6 Hz,7,8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,81 - 8,85 (1H, dd, J = 1,6 Hz,2,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 484 [M+H]

Ejemplo 36:

5-(2-Metoxi-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 32 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-metoxi-fenoxi)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 16.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,04 (3H, s), 3,71 (3H, d, J = 3,1 Hz), 6,86 - 6,97 (3H, m), 7,00 (1/2H, s), 7,06 - 7,14 (3H, m), 7,34 (1/2H, s), 7,36 (1/2H, s), 7,68 (1/2H, s), 7,85 (2H, dd, J = 9,0,3,1 Hz), 8,56 - 8,59 (1H, m), 8,65 (1H, dd, J = 4,3,2,7 Hz), 9,57 - 9,61 (1H, m), 10.24 (1Hx1/2, s a), 10.34 (1Hx1/2, s a)

IEP-EM (m/e): 489 [M+H]

Ejemplo 37

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(2-metanosulfonil-fenoxi)-2-tiazol-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 1 (etapa 4) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4- dimetilcarbamoil-fenoxi)-5-(2-metanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 20 y tiazol-2-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,94 (3/2H, s), 2,96 (3H, s a), 3,05 (3/2H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,87 - 6,93 (3H, m), 7,13 (1/2H, s a), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,34 - 7,38 (2H, m), 7,45 - 7,53 (1H, m), 7,51 (1/2H, s a), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,62 (1/2H, s), 7,66 (1/2H, s), 7,94 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,8,1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 38:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridazin-3-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

3,3 mg de ácido piridazina-3-carboxílico, 15 mg de ácido 1-hidroxibenzotriazol y 15 mg de 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida monohidruro se añadieron en orden a una solución de N-metilpirrolidona (0,3 ml) de 15 mg de 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-

112

diamina obtenida en el Ejemplo 17, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 0,2 ml de N-metilpirrolidona, y 5 mg de trifluorometanosulfonato de iterbio se añadió a ello, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 140°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0.1 %]. El disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,10 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 - 7,80 (2H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 - 8,02 (1H, m), 8,58 (1H, s a), 9,36 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 484 [M+H]

Ejemplo 39:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-[1,2,5]-thiadiazol-3-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 38 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido [1,2,5]-thiadiazole-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,09 (3H, s), 6,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,39 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 490 [M+H]

Ejemplo 40:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-(2H-[1,2,3]-triazol-4-yl)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 38 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 2H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,12 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 473 [M+H]

Ejemplo 41:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-furazan-3-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 38 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido furazano-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,06 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8

172

173

Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 - 7,62 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 474 [M+H]

Ejemplo 42:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-(4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 38 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido [1,2,4]-triazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,07 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,73 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 473 [M+H]

Ejemplo 43:

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Se agitó uan solución en ácido sulfúrico al 80 % de 3,5 mg de 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 5 durante toda una noche a 50°C. La mezcla de reacción se furificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0.1 %]. El disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 5,59 (1H, s a), 6,80 (1H, dd, J = 8,4 Hz,0,8 Hz), 7,01 - 7,48 (7H, m), 7,88 (1H, td, J = 8,0 Hz,2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,4 Hz,2,0 Hz), 8,21 (1H, s), 8,27 - 8,85 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 44:

5-(4-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenida en el Ejemplo 7.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6.82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, ddd, J = 8,4,2,6,1,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,4, 4,8 Hz), 7,13 - 7,20 (1H, m), 7,30 - 7,37 (1H, m), 7,38 (1H, ddd, J = 7,7,4,4,1,1 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,6,0,7 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,39 (1H, ddd, J = 7,7, 1,1, 0,7 Hz), 8,61 (1H, ddd, J = 4,4, 1,8, 0,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 45:

5-(4-Carbamoil-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-2-tiazol-2-il-1H-bencimidazol

HS

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 37 y Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4,5-diamino-2-(piridin-3-iloxi)-fenoxi)-benzonitrilo obtenido en el Ejemplo 7.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6.01 (2H, s a), 6,82 - 6,86 (2H, m), 7,13 (1H, ddd, J = 8,4,2,9,1,5 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4,4,6 Hz), 7,29 (1/2H, s), 7,30 (1/2H, s), 7,52 - 7,54 (1H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1/2H, s), 7,64 (1/2H, s), 7,70 - 7,75 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 4,6,1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 46:

5-(4-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 28.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,45 - 7,74 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,99 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,74 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 47:

monotrifluoroacetato de 5-(3-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(3-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 29.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,78 - 6,96 (1H, m), 6,96 - 7,08 (1H, m) ,7,08 - 7,20 (1H, m), 7,30 - 7,70 (7H, m), 7,88 - 8,08 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,73 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 48:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 17.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,12 (3H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 4,3 Hz,7,0 Hz), 7,64 (2H, s a), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,0 Hz,7,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,76 (1H, d, J = 4,3

175

Hz)

IEP-EM (m/e): 501 [M+H]

Ejemplo 49:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 35.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,05 (3H, s), 5.80 (1H, s a), 6.82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 - 7,00 (3H, m), 7,17 (2H, c, J = 8,2 Hz), 7,36 - 7,39 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 - 7,85 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,63 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,66 (1H, s), 10,80 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 502 [M+H]

Ejemplo 50:

5-(4-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 31.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,82 - 6,86 (2H, m), 7,15 - 7,26 (2H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,41 (1/2H, s), 7,44 (1/2H, s), 7,54 - 7,58 (1H, m), 7,62 (1/2H, s), 7,65 (1/2H, s), 7,71 - 7,75 (2H, m), 8,12 - 8,16 (1H, m), 8,22 - 8,27 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,64 - 8,67 (1H, m),

IEP-EM (m/e): 440 [M+H]

Ejemplo 51:

5-(3-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(3-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 6.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,07 (1H, ddd, J = 0,8,3,4,10,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 1,9,3,4 Hz), 7,40 (1H, t, J = 10,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,57 - 7,62 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 7,2,10,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,78 (1H, ddd, J = 0,8, 3,8 ,11,4 Hz), 8,16 (1H, dt, J = 3,0, 11,0 Hz), 8,29 (1H, dt, J = 0,4, 11,0 Hz), 8,37 - 8,41 (2H, m), 8,80 (1H, dt, J = 0,4,3,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 424 $[M+H]^+$

Ejemplo 52:

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 y Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(2-ciano-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 28 y dimetilamida del

115

116

ácido 4-hidroxibenzoico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,98 (3H, s a), 3,07 (3H, s a), 5,72 (1H, s a), 6,76 - 6,83 (3H, m), 6,97 (1/2H, s a), 7,09 (1/2H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,11 (1/2H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,14 (1/2H, s), 7,30 - 7,35 (3H, m), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,86 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,61 - 8,62 (1H, m), 10,99 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 53:

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 37 y Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-5-bis-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 52.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,97 (3H, s a), 3,08 (3H, s a), 5,91 (1/2H, s a), 6,00 (1/2H, s a), 6,75 - 6,82 (3H, m), 6,93 (1/2H, s a), 7,07 - 7,13 (1H, m), 7,17 (1H, s a), 7,25 (1/2H, s a), 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,92 - 7,93 (1H, m), 8,11 (1/2H, d, J = 6,6 Hz), 8,13 (1/2H, d, J = 6,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 500 [M+H]

Ejemplo 54:

Monotrifluoroacetato de 5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-acetoxi)-etil)-fenoxi)- 1H-bencimidazol

Mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-(2-hidroxietil)-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 30, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,94 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, s), 7,42-7,48 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,61-7,66 (1H, m), 8,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 563 [M+H]

Ejemplo 55:

5-(4-Carbamoil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 y Ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 18 y 4-hidroxi-benzonitrilo.

116

117

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.97 (3H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,80-6,86 (4H, m), 7,26 - 7,29 (2H, m), 7,31 (1/2H, s), 7,35 (1/2H, s), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,66 - 7,70 (3H, m), 7,86 - 7,91 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,7 Hz), 10,89 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 56:

5-(4-Metilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-piridin)-1H-bencimidazol

0,05 ml de una solución de metilamina al 40 % /metanol se añadió a una solución en metanol (1 ml) de 3,0 mg de 5-(4-metoxicarbonil-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 10, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,96 (3/2H, s), 2,97 (3/2H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 - 7,23 (2H, m), 7,36 (1H, s a), 7,40 (1H, dd, J = 7,7, 4,7 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,10 (1H, s a), 8,20 (1H, s a), 8,37 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 438 [M+H]

Ejemplo 57:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-6-(2-metilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 56 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-etoxicarbonil-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 14.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,73 (3/2H, s), 2,74 (3/2H, s), 3,03 (3H, s), 6,74 - 6,79 (1H, m), 6,89 - 76,96 (2H, m), 7,01 (1/2H, s a), 7,09 - 7,15 (1H, m), 7,17 (1/2H, s a), 7,30 (1/2H, s a), 7,40 (1/2H, s a), 7,40 - 7,44 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,82 (2H, dd, J = 8,2,6,7 Hz), 7,88 - 7,93 (1H, m), 8,10 - 8,15 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,66 (1H, s), 11,09 (1/2H, s a), 11,12 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 515 [M+H]

Ejemplo 58:

5-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-6-(2-metilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 56 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-etoxicarbonil-fenoxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 24.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,77 (3H, d, J = 3,5 Hz), 2,99 (3H, s a), 3,08 (3H, s a), 6,75 - 6,86 (3H, m), 7,00 - 7,14 (1H, m), 7,15 - 7,27 (1/2H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,27 - 7,32 (1/2H, m), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,87 - 7,91 (1H, m), 8,11 - 8,17 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,66 (1H, s), 11,01 (1H, s a)

118

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 59:

5-(2-Metilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 y el Ejemplo 56 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-piridin obtenido en el Ejemplo 1 (etapa 2) y 2-hidroxibenzoato de metilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.70 - 8,80 (3H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 - 7,44 (7H, m), 7,67 (1H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,18 - 8,26 (1H, m), 8,26 - 8,36 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,6 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 438 [M+H]

Ejemplo 60:

Monotrifluoroacetato de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi)-1H-bencimidazol

30 mg de azida de sodio y 32 mg de cloruro de magnesio se añadieron a una solución en dimetilformamida (1 ml) de 30 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 17, y el líquido de reacción se agitó a 170°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y el disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,11 (3H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 - 7,69 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,08 - 8,16 (1H, m), 8,33 - 8,38 (1H, m), 8,84 - 8,88 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 526 [M+H]

Ejemplo 61:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-(2-(N-hidroxicarbaminidoil)-fenoxi)-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,1 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % a una solución en etanol (2 ml) de 25 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-ciano-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 17, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 50°C. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 5/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,06 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,52 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,8 Hz,4,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 62:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-(2-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenoxi)-1H-bencimidazol

10 mg de 1,1'-carbonildiimidazol se añadió a una solución en N-metilpirrolidinona (0,25 ml) de 8 mg de 5-(2-(N-hidroxicarbaminidoil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 61, y el líquido de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (by YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada en orden, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,12 (3H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 - 6,88 (1H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,41 - 7,47 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 - 7,97 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 542 [M+H]

Ejemplo 63:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-fenoxi)-1H-bencimidazol

0,5 ml de ortoformiato de etilo se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona(0,25 ml) de 8 mg de 5-(2-(N-hidroxicarbaminidoil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 61, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y el disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (by Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 (3H, s), 6,85 - 6,97 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,45 (3H, m), 7,68 - 7,74 (3H, m),7,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 - 8,68 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 526 [M+H]

Ejemplo 64:

5-(Piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenoxi)-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,3 ml de ácido acético a una solución en piridina (0,5 ml) de 20 mg de 5-(2-(N-hidroxicarbaminidoil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido de la misma manera que en el ejemplo 61 pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 5, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 60°C.

El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (by Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,80 - 7,00 (1H, m), 7,00 - 7,30 (4H, m), 7,30 - 7,44 (2H, m), 7,44 - 7,68 (1H, m), 7,86 (1H,td,J = 7,6 Hz,2,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2,0 Hz,7,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 463 [M+H]

Ejemplo 65:

5-(4-Metil-piridina-3-sulfonil)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

92 mg de OXONE y 0,1 ml de agua se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (1,5 ml) de 42 mg de 5-(2-metil-piridin-5-ilsulfanil)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 13, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (by YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. Una solución acuosa de carbonato ácido de sodio se añadió a la fracción resultante, y esto se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,63 (3H, s), 7,23 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,44-7,50 (3H, m), 7,93 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,09-8,14 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36-8,41 (2H, m), 8,60,8,61 (tautómero,1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,93,8,95 (tautómero, 1H, d, J = 2,0 Hz)

IEP-EM (m/e): 444 [M+H]

Ejemplo 66:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-(1-oxo-piridin-2-il)-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

15 mg de ácido metacloroperbenzoico se añadió a uan solución en cloroformo (2 ml) de 8,0 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 48, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,12 (3H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 - 7,76 (2H, m), 7,84 - 7,86 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 7,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 67:

4-(2-Metoxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

121

(Etapa 1) Producción de 5-fluoro-3-(2-metoxifenoxi)-2-nitroanilina:

Se añadieron 528 mg de hidruro de sodio a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 1,64 g de 2- metoxifenol con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación, se añadieron a ello 1,91 g de 3,5-difluoro-2-nitroanilina, que se había producido de acuerdo al procedimiento descrito en Journal de Organic Chemistry, 1978, Vol. 43, No. 6, p. 1241 - 1243, y el líquido de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El líquido de la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilote, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 5/1 a 4/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

(Etapa 2) Producción de 3-(2-metoxifenoxi)-2-nitro-5-(piridin-3-iloxi)-anilina:

1,24 g de 3-hidroxipiridina y 5,42 g de carbonato de potasio se añadieron a una solución en dimetilformamida (30 ml) de 3,03 g de 5-fluoro-3-(2-metoxifenoxi)-2-nitroanilina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 90°C. El líquido de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada en orden, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1 a 1/2) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

(Etapa 3) Producción de 3-(2-metoxifenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

1 g de catalizador de hidróxido de paladio al 20 % - carbono se añadió a una solución en metanol (20 ml) de 1,33 g de 3-(2-metoxifenoxi)-2-nitro-5-(piridin-3-iloxi)-anilina, y el líquido de reacción se agitó durante 4 horas una atmósfera de nitrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color naranja pálido.

(Etapa 4) Producción de 4-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

0,026 ml de piridin-2-carboxaldehído se añadió a una solución en nitrobenceno (0,5 ml) de 59 mg de 3-(2-metoxifenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina a 120°C, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo a cloroformo/metanol = 20/1). El disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,79 y 3,83 (total 3H, cada s), 6,20 - 7,40 (9H, m), 7,80 - 7,88 (1H, m),8,24 - 8,65

124

122

(4H, m), 10,68 - 10,94 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 411 [M+H]

Ejemplo 68:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

18,6 mg de ácido pirazina-2-carboxílico y 57,5 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida se añadieron a una solución en piridina (2 ml) de 46,7 mg de 3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina producida de la misma manera que en el ejemplo 67 pero usando 4-fluorofenol y 3-hidroxipiridina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche, y después la piridina se evaporó aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo una mezcla de amidas en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. La mezcla resultante de las amidas se disolvió en 3 ml de tolueno, y se añadieron 28 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato a ello, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 120°C. El líquido de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (by Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,35 y 6,53 (total 1H, cada d,J = 2,0 Hz), 6,77-7,31 (7H, m), 8,32-8,40 (2H, m), 8,54 y 8,56 (total 1H, cada d,J = 1,8 Hz), 8,61 y 8,64 (total 1H, cada d,J = 2,6 Hz), 9,59 y 9,69 (total 1H, cada d,J = 1,5 Hz), 10,60 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 400 [M+H]

Ejemplo 69:

6-(4-Metoxi-fenoxi)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-metil-1H-imidazole-2-tiol y 4-metoxifenol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,73 y 3,74 (total 3H, cada s), 3,81 (3H, s), 6,31-7,39 (9H, m), 7,78-7,88 (1H, m), 8,30 y 8,41 (total 1H, cada d, J = 7,8 Hz), 8,59 y 8,73 (total 1H, cada d, J = 4,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 70:

6-(4-Metoxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-4-(piridin-2-ilsulfanil)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando piridina-2-tiol y 4-metoxifenol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,80 y 3,81 (total 3H, cada s), 6,86-7,50 (10H, m), 7,75 - 7,88 (1H, m), 8,32 - 8,62 (3H, m)

122

123

IEP-EM (m/e): 427 [M+H]

Ejemplo 71:

6-(3-Metoxi-fenoxi)-4-(2-metoxi-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-metoxifenoxi)-2-nitro-5-(piridin-3-iloxi)-anilina obtenida en el Ejemplo 67 (etapa 2) y 3-metoxifenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.75 (3H, s), 3,79 y 3,84 (total 3H, cada s), 6,24-7,23 (10H, m), 7,29 - 7,39 (1H, m), 7,79-7,89 (1H, m), 8,37 y 8,53 (total 1H, cada d, J = 7,5 Hz), 8,56 - 8,65 (1H, m), 10,53 - 10,83 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 440 [M+H]

Ejemplo 72:

4-(2-Metoxi-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-2-tiazol-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-metoxifenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 67 (etapa 3) y 2-tiazolecarboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,78 y 3,82 (total 3H, cada s), 6,20 y 6,44 (total 1H, cada s), 6,68 - 7,28 (7H, m), 7,43 - 7,53 (1H, m), 7,88 - 7,98 (1H, m), 8,29 - 8,41 (2H, m), 10,90 - 11,10 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 417 [M+H]

Ejemplo 73:

4-(2-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluorofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,18 - 6,78 (2H, m), 6,98 - 7,42 (8H, m), 7,72 - 7,90 (1H, m), 8,22 - 8,66 (3H, m), 11,3 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 399 [M+H]

Ejemplo 74:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluorofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,1 Hz)7,17-7,25 (4H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,4, 4,7 Hz), 7,45 (1H, ddd, J = 8,4,2,8,1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,7,4,9 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 4,7,1,5 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,69 (1H, ddd, J = 4,9,1,8,1,1 Hz)

723

124

IEP-EM (m/e): 399 [M+H]

Ejemplo 75:

4-(3-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-fluorofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,47 - 6,98 (5H, m), 7,19-7,39 (4H, m), 7,78 - 7,89 (1H, m), 8,29-8,48 (3H, m), 8,58 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 399 [M+H]

Ejemplo 76:

2-Piridin-2-il-4,6-bis(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxipiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, ddd, J = 7,6 Hz,4,8 Hz,1,2 Hz), 7,85 - 7,95 (2H, m), 7,98 (1H,td, J = 7,6 Hz,2,0 Hz), 8,10 - 8,40 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 - 8,60 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = ,2 Hz), 8,70 - 8,82 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 382 [M+H]

Ejemplo 77:

4-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-2-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cianofenol y 2-hidroxipiridina en orden,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,60 - 7,40 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 6,4 Hz,5,2 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,0 Hz,2,4 Hz), 7,58 - 7,70 (2H, m), 7,70 - 7,90 (1H, m), 8,18 (1H, dd, J = 4,8 Hz,1,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,0 Hz), 10,40 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 78:

4-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cianofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,55 (1/2H, s), 6,69 (1/2H, s), 6,70 - 7,55 (8H, m), 7,58 - 7,72 (1H, m), 7,76 - 7,80 (1H, m), 8,26 - 8,48 (3H, m), 8,55 - 8,64 (1H, m), 10,8 - 11,4 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 79:

124

125

Ditrifluoroacetato de 4-(2-metoxicarbonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxibenzoato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,70 (3H, s), 6,38 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,34 (1H,dJ = 7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,50 - 7,75 (3H, m), 7,75 - 7,88 (1H, m), 7,99 (1H, dd, J = 7,6 Hz,1,2 Hz), 8,07 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,27 - 8,58 (3H, m), 8,72 - 8,88 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 439 [M+H]

Ejemplo 80:

4-(2-Acetil-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando metil 2-hidroxiacetofenona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,68 (3H, s), 6,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 1,2,8,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 1,2,7,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 1,0,7,5 Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J = 4,7,7,8 Hz), 7,76-7,82 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 1,0,8,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,50-8,52 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 423 [M+H]

Ejemplo 81:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,62 (3H, s), 6,02 - 7,40 (8H, m), 7,84 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,33 - 8,50 (2H, m), 8,52 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 412 [M+H]

Ejemplo 82:

6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 y 3,09 (total 6H, cada s), 3,60 y 3,64 (total 3H, cada s), 6,08 - 6,15 (1H, m), 6,42 y 6,64 (total 1H, cada s), 6,82 - 7,41 (8H, m), 7,80 - 7,88 (1H, m), 8,36 y 8,45 (total 1H, cada d, J = 8,2 Hz), 8,59 y 8,64 (total 1H, cada d, J = 4,5 Hz)

125

126

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 83:

4-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-difluorometoxi-3-hidroxipiridina y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,02 y 3,09 (total 6H, cada s), 6,36 y 6,48 (total 1H, cada s), 6,84-7,67 (9H, m), 7,83 y 7,88 (total 1H, cada t, J = 7,8 Hz), 7,99 y 8,00 (total 1H, cada d, J = 5,0 Hz), 8,40 y 8,42 (total 1H, cada d, J = 8,4 Hz), 8,61 y 8,64 (total 1H, cada d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 518 [M+H]

Ejemplo 84:

6-(2-Metil-piridin-5-ilsulfanil)-2-(piridin-2-il)-4-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxipiridina y 6-metilpiridina-3-tiol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.52 (3H, s), 6,66 - 6,80 (1H, s a), 7,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 - 7,28 (3H, m), 7,32 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 2,0 Hz,8,0 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,32 - 8,40 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 11,70 - 12,0 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 412 [M+H]

Ejemplo 85:

4-(2-Ciano-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cianofenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,05 (3H, s), 3,18 (3H, s), 6,62 (1H, s), 6,92 - 7,08 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 - 7,20 (2H, m), 7,36 - 7,50 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 3,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 86:

4-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluorofenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,02 (3H, s), 3,10 (3H, s), 6,39 (1H, s), 6,92 - 7,00 (3H, m), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 - 7,24 (4H, m), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,51 (1H, d,

126

127

J = 8,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 7,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 469 [M+H]

Ejemplo 87:

4-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluorofenol y 4-(metanosulfonil)-fenol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.08 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18-7.57 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 3.1,8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.6 Hz)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 88:

4-(2-(1-Hidroxi-etil)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(1-hidroxietil)-fenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,05 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,26 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,34 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 - 7,10 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 4,7,7,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,0,7,4 Hz), 8,04 (1H, dt, J = 1,6,7,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,80 (1H,d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 89:

4-(2-Metanosulfonil-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(metanosulfonil)-fenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,06 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,49 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,32-7,40 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 4,9,7,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,8,7,9 Hz), 8,00 (1H, dt, J = 1,6,7,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,8, 8,0 Hz), 8,52 (1H,d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 90:

4-(2-Acetil-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-acetofenona y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

127

128

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,68 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,20 (3H, s), 6,67 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,08-8,14 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,75-8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 91:

4-(2-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,99 (3H, s), 3,06 (6H, s), 3,17 (3H, s), 6,91 - 6,94 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 - 7,10 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28 - 7,39 (4H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 3,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 92:

4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,5-difluorofenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.02 (3H, s), 3,14 (3H, s), 6,52 - 6,55 (1H, m), 6,90 - 6,99 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 - 7,60 (1H, m), 8,06 (1H, dt, J = 1,6,7,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 93:

4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,4-difluorofenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,00 (3H, s), 3,09 (3H, s), 6,31 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 - 7,25 (2H, m), 7,28 - 7,40 (1H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 - 7,52 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,74 (1H, d, J = 3,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 94:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluorofenol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

128

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,02 (3H, s), 3,14 (3H, s), 6,39 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 - 7,18 (3H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 - 7,51 (1H, m), 7,99 (1H, dt, J = 1,6, 7,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 95:

4-(2-Metoxi-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 71 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(metanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,32 (1H, s), 6,92 - 6,99 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 - 7,22 (3H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 488 [M+H]

Ejemplo 96:

6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-etil-3-hidroxi-1H-piridin-2-ona y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,02 y 3,09 (total 6H, cada s), 4,06 (2H, c, J = 6,8 Hz), 6,15 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,40 - 7,42 (9H, m), 7,78 - 7,86 (1H, m), 8,32 - 8,42 (1H, m), 8,57 - 8,66 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 97:

6-(6-Metil-piridin-3-ylphenil)-4-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-2-(piridin-2-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metil-4H-[1,2,4]tiazol-3-tiol y 6-metil-piridina-3-tiol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,55 (3H, s), 3,71 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 - 7,24 (1H, s a), 7,42 - 7,46 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 2,4 Hz,8,0 Hz), 7,66 - 7,68 (1H, s a), 7,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,32 - 8,38 (3H, m), 8,70 (1H, d, J = 4,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 432 [M+H]

Ejemplo 98:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(5-metil-isoxazol-3-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico.

130

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 2,50 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,82 (1H, s a), 7,14 - 7,24 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,2,4,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 403 [M+H]

Ejemplo 99:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 3,72 (3H, s), 6,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 - 7,13 (2H, m), 7,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,28 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 2,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 402 [M+H]

Ejemplo 100:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(3-metil-[1,2,4]thiadiazol-5-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol monotrifluoroacetato

El compuesto del título se obtuvo en forma de un un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 3-metil[1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico producido de acuerdo con el procedimiento del documento EP 0726260 o mediante combinación con un procedimiento ordinario.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 2,70 (3H, s), 6,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,87 (1H, s), 7,15 - 7,27 (4H, m), 8,39 (1H, dd, J = 4,5,1,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 420 [M+H]

Ejemplo 101:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-isoxazol-3-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido isoxazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 - 7,20 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 4,4 Hz,8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,4 Hz,8,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 389 [M+H]

Ejemplo 102:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-pirimidin-4-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido

130

131

pirimidina-4-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,60 (3H, s), 6,98-7,40 (8H, m), 8,30 - 8,50 (2H, m), 8,63 (1H, s), 10,40 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 400 [M+H]

Ejemplo 103:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-pirimidin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido pirimidina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,42 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,10 - 7,30 (5H, m), 7,36 - 7,60 (2H, m), 8,22 - 8,42 (2H, m), 8,90 - 9,10 (1H, m), 9,20 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 400 [M+H]

Ejemplo 104:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(1H-imidazol-2-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 1H-imidazol-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,05 - 7,18 (4H, m), 7,25 (2H, s), 7,39 (1H, dd, J = 3,2 Hz,8,4 Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 8,26 (1H, dd, J = 1,6 Hz,4,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 3,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 388 [M+H]

Ejemplo 105:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,98 - 4,38 (3H, m), 6,38 - 6,60 (1H, m), 6,60 - 6,80 (1H, m), 6,80 - 7,40 (8H, m), 8,20 - 8,44 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 402 [M+H]

Ejemplo 106:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-2-[1,2,4]tiadiazol-5-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido [1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico producido en el procedimiento de referencia del Ejemplo 1.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,42 (1H, s), 6,90 - 7,23 (5H, m), 7,39 - 7,50 (2H, m), 8,25 - 8,32 (2H, m), 8,86

131

132

(1H, s)

IEP-EM (m/e): 406 [M+H]

Ejemplo 107:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-(pirazin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluorofenol y 4-(metanosulfonil)fenol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 (3H, s), 6,28 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,19 - 7,24 (2H, m), 7,30 - 7,40 (1H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,4 Hz), 8,70 - 8,75 (1H, m), 8,77 - 8,82 (1H, m), 9,55 - 9,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplos 108-1, 108-2:

4-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol, y 4-(2-metoxi-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Los compuestos del título se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-2-metoxipiridina, 3-hidroxipiridina y ácido picólinico en orden.

4-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,10 - 7,35 (8H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 8,30 - 8,41 (3H, m), 8,53 (1H, d, J = 4,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 398 [M+H]

4-(2-Metoxi-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,95 y 3,99 (total 3H, cada s), 6,25 y 6,45 (total 1H, cada s), 6,80 - 7,45 (6H, m), 7,79 - 7,90 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,30 - 8,63 (4H, m)

IEP-EM (m/e): 412 [M+H]

Ejemplos 109-1, 109-2:

6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(2-metoxi-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol, y 6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(2-oxo-1,2-dihidro-iloxi-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Los compuestos del título se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplos 108-1 y 108-2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-2-metoxipiridina, 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida y ácido picolínico en orden.

6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(2-metoxi-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 y 3,08 (total 6H, cada s),3,95 y 4,00 (total 3H, cada s), 6,27 y 6,47 (total 1H, cada d, J = 1,8 Hz), 6,80 - 7,45 (8H, m), 7,80 - 7,91 (1H, m), 7,98 - 8,03 (1H, m), 8,38 y 8,48 (total 1H, cada d, J = 7,8 Hz), 8,61 y 8,64 (total 1H, cada d, J = 4,8 Hz)

133

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,03 y 3,08 (total 6H, cada s), 6,18 y 6,23 (total 1H, cada t, J = 7,0 Hz), 6,52 y 6,73 (total 1H, cada d, J = 1,8 Hz), 6,80 - 7,42 (8H, m), 7,79 y 7,84 (total 1H, cada t, J = 7,8 Hz), 8,37 y 8,40 (total 1H, cada d, J = 7,8 Hz), 8,56 y 8,57 (total 1H, cada d, J = 5,0 Hz)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 110:

Ditrifluoroacetato de 4-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 78.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,31 (1H, td, J = 7,6 Hz,1,2 Hz), 7,48 - 7,60 (2H, m), 7,72 - 7,80 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 7,6 Hz,1,2 Hz), 7,87 - 7,95 (1H, m), 8,03 (1H, td, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 - 8,54 (1H, m), 8,76 - 8,84 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 111:

4-(2-Carbamoil-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 110 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 85.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,99 (3H, s), 3,08 (3H, s), 6,56 (1H, s), 6,86 - 6,92 (1H, m), 6,95 (2H, J = 8,9 Hz), 7,04 - 7,08 (2H, m), 7,30 - 7,38 (4H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,80 (1H,t, J = 7,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,52 (1H, d, J = 3,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 112:

4-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 61 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 85.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,02 (3H, s), 3,16 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 4,9,7,6 Hz), 7,56 - 7,62 (1H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 7,97 (1H,dt, J = 1,6,7,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 113:

134

4-(2-(5-Metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 64 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 112.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,70 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,91 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 - 7,38 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 - 7,58 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H,t, J = 7,8 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,71 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 533 [M+H]

Ejemplo 114:

4-(2-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 62 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 112.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,04 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,74 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (1H, s), 7,28 - 7,36 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 - 7,58 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,00 - 8,07 (1H, m), 8,56 - 8,64 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 115:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-(4-fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-thiol:

0,06 ml de disulfuro de carbono y 54 mg de hidróxido de potasio se añadieron a una solución en etanol (2,0 ml) de 273 mg de 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenido en el ejemplo 68, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 80°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de (4-(4-fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il)-hidrazina:

1,0 ml de monohidrato de hidrazina se añadió a 130 mg de 4-(4-fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-thiol, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 130°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título.

134

(Etapa 3) Producción de 4-(4-fluoro-fenoxi)-2-(pirazol-1-il)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

Se añadieron 0,012 ml de tetrametoxipropano a una solución en etanol (0,3 ml) de 8,3 mg de (4-(4- fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il)-hidrazina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 80°C. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,36 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,48 - 6,51 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,22 - 7,28 (2H, m), 7,72 - 7,75 (1H, m), 8,30 - 8,38 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 3,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 388 [M+H]

Ejemplo 116:

4-(4-Fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-(4-fluoro-fenoxi)-2-metilsulfanil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

30 mg de carbonato de potasio y 0,014 ml de yoduro de metilo se añadieron a una solución en dimetilformamida (1,0 ml) de 78 mg de 4-(4-fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-tiol producido en el Ejemplo 115, y el líquido de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 4-(4-fluoro-fenoxi)-2-metanosulfonil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

84 mg de ácido metacloroperbenzoico se añadió a una solución en cloroformo (1,0 ml) de 80 mg de 4-(4-fluoro-fenoxi)-2-metilsulfanil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol, y el líquido de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 4-(4-fluoro-fenoxi)-6-(piridin-3-iloxi)-2-[1,2,4]triazol-1-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 5,0 mg de hidruro de sodio a una solución en dimetilformamida (0,5 ml) de 16 mg de 4-(4-fluoro-fenoxi)-2-metanosulfonil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol, y después 10,4 mg de [1,2,4]- tiazol se añadió a ello, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 160°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,42 (1H, s), 7,03 - 7,15 (3H, m), 7,19 (1H, s), 7,27 - 7,32 (3H, m), 8,12 (1H, s), 8,32 - 8,38 (2H, m), 9,15 (1H, s)

134

IEP-EM (m/e): 389 [M+H]

Ejemplo 117:

5-Cloro-2-piridin-2-il-4,6-bis-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)-nitrobenceno:

628 mg de 3-hidroxipiridina y 1,82 g de carbonato de potasio se añadieron a una solución en dimetilformamida (8 ml) de 679 mg de [1,2,3]-tricloro-4-nitrobenceno, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Producción de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)anilina:

963 mg de cloruro de amonio y 503 mg de hierro en polvo se añadieron a una suspensión de 1,2 g de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)-nitrobenceno en 15 ml de metanol y 7,5 ml de agua, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El líquido de reacción se filtró, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(Etapa 3) Producción de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)-6-nitroanilina:

Se añadieron 315 mg de nitrato de potasio a una solución en ácido trifluoroacetico (20 ml) de 891 mg de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)anilina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente, y después se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

(Etapa 4) Producción de 4-cloro-3,5-bis(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

128 mg de cloruro de amonio y 67 mg de hierro en polvo se añadieron a una suspensión de 143 mg de 3-cloro-2,4-bis(piridin-3-iloxi)-6-nitranilina in 8 ml de metanol y 4 ml de agua, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El líquido de reacción se filtró, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido.

137

(Etapa 5) Producción de 5-cloro-2-piridin-2-il-4,6-bis(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

De la misma manera que en el ejemplo 68 pero usando 4-cloro-3,5-bis(piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina y ácido picolínico, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7,18 - 7,62 (6H, m), 7,92 y 7,99 (total 1H, cada dt, J = 8,0,1,8 Hz), 8,10 - 8,44 (5H, m), 8,66 - 8,72 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 416,418 [M+H]

Ejemplo 118:

5-Metil-2-piridin-2-il-4,6-bis-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 117 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,4-difluoro-3-metilnitrobenceno producido de acuerdo con el procedimiento descrito en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1982, Vol. 30, No. 10, p. 3530 - 3543.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 2,03 y 2,10 (total 3H, cada s),7,01 - 7,50 (6H, m), 7,88 y 7,87 (total 1H, cada dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,06 - 8,41 (5H, m), 8,63 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 396 [M+H]

Ejemplo 119:

5-Fluoro-2-piridin-2-il-4,6-bis-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 117 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando [1,2,3]-trifluoro-4-nitrobenceno.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 7,21 - 7,63 (6H, m), 7,90 - 8,01 (1H, m), 8,12 - 8,39 (3H, m), 8,43 - 8,50 (2H, m), 8,63-8,73 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 400 [M+H]

Ejemplo 120:

4-(2-Ciano-fenoxi)-6-(4-N,N-dimetilcarbamoil-fenilsulfonil)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-(4-carboxi-fenilsulfanil)-3-(2-cianofenoxi)-2-nitro-fenilamina:

31 mg de ácido 4-mercaptobenzoico y 55 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en dimetilformamida (2 ml) de 47 mg de 3-(2-cianofenoxi)-5-fluoro-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 78, y el líquido de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró, y se añadió 1 ml de ácido trifluoroacetico se añadió al residuo, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

(Etapa 2) Producción de 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-2-nitro-fenilamina:

0,059 ml de dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano), 28 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3'- dimetilaminopropil)-carbodiimida y 20 mg de N-hidroxibenzotiazol hidrato se añadieron a una solución en diclorometano (2 ml) de 40 mg de 5-(4-carboxi-fenilsulfanil)-3-(2- cianofenoxi)-2-nitro-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y después se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

(Etapa 3) Producción de 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-benceno-1,2-diamina:

19 mg de polvo electrolítico y 0,2 ml de solución saturada de cloruro amónico acuoso se añadieron a una solución en alcohol isoprpílico (2 ml) de 32 mg de 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-2-nitro-fenilamina, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 4) Producción de 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilcarbamoil-fenilsulfonil)-benceno-1,2-diamina:

38 mg de ácido metacloroperbenzoico se añadió a una solución en diclorometano (2 ml) de 25 mg de 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilaminocarbamoil-fenilsulfanil)-benceno-1,2-diamina, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de 4-(2-ciano-fenoxi)-6-(4-N,N-dimetilaminocarbonil-fenilsulfonil)-2-(piridin-2-il)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 (etapa 4) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-cianofenoxi)-5-(4-N,N-dimetilaminocarbamoil-fenilsulfonil)-benceno-1,2-diamina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,91 y 2,92 (total 3H, cada s), 3,10 (3H, s), 6,99 (1H, m), 7,23 - 7,30 (1H, m), 7,39 - 7,46 (2H, m), 7,50 - 7,58 (3H, m), 7,68 - 7,78 (1H, m), 7,75 y 8,33 (total 1H, cada s), 7,85 y 7,92 (total 1H, cada t, J = 8,4 Hz), 7,95 - 8,20 (2H, m), 8,39 y 8,42 (total 1H, cada d, J = 8,4 Hz), 8,63 - 8,67 (1H,

139

m)

IEP-EM (m/e): 524 [M+H]

Ejemplo 121:

1-(2-(6-(4-Oxazol-5-il-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 3-bromo-4-metoximetoxibenzoato de:

5,5 g de hidruro de sodio se añadió a una solución en tetrahidrofurano (300 ml) de 20,5 g 3-bromo-4-hidroxibenzoato de etilo producido de acuerdo con el procedimeinto descrito en Monatsh. Chem.; 22; 1901; 437, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos, y después, a la misma temperatura, 10 ml de clorometil metil éter se añadió al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el sólido resultante se suspendió en hexano y después se recogió mediante filtración obteniendo el compuesto del título en forma sólido de color blanco.

(Etapa 2) Producción de 2-(5-etoxicarbonil-2-metoximetoxi-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo:

21 g de ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-bórico, 4,2 g de tetraquistrifenilfosfina paladio y se añadieron 153 ml de solución acuosa de carbonado sódico (2 M) en orden a una solución en dimetoxietano (350 ml) de 21 g de 3-bromo-4-metoximetoxibenzoato de etilo, y el líquido de reacción se calentó durante toda una noche a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con agua, se extajo con cloroformo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 12/1 a 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

(Etapa 3) Producción de 2-(5-etoxicarbonil-2-metoximetoxi-fenil)-pirrolidine-1-carboxilato de t- butilo:

8,2 g de catalizador de platino al 5 % - carbono se añadió a una solución en etanol (400 ml) de 28,4 g 2-(5-etoxicarbonil-2-metoximetoxi-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante 3 días en una atmósfera de nitrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/6,5 a 1/6) obteniendo el compuesto del título en forma de uan sustancia oleosa incolora.

(Etapa 4) Producción de 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-hidroxibenzoato de etilo:

13 g de ácido p-toluenesulfónico monohidrato se añadió a una soluciónn de 26 g de 2-(5-etoxicarbonil-2-metoximetoxi-fenil)-pirrolidine-1-carboxilato de t-butilo en una mezcla de 250 ml de etanol y 50 ml de agua, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso, se extajo con un disolvente mixto de cloroformo/metanol (10/1), y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el

139

140

disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 13 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (200 ml) del producto bruto resultante, y se agitó. Después de 1 hora, se añadieron 6 ml de anhídrido acético a ello. Después de 1 hora adicional, se añadieron a ello 150 ml de piridina, y después de 40 minutos adicionales, se añadieron 5 ml de trietilamina a ello. Después de 30 minutos adicionales, se añadieron a ello 3 ml de anhídrido acético, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 10 g de carbonato de potasio a una solución en (200 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extajo con acetato de etilo. Esto se se secó con sulfato de magnesio anhidro, después se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el sólido resultante se recogió mediante filtración con acetato de etilo obteniendo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

(Etapa 5) Producción de 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxibenzoato de etilo:

15 g de carbonato de potasio y 6,4 ml de bromuro de bencilo se añadieron a una solución en dimetilformamida (100 ml) de 12,4 g de etil 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-hidroxibenzoato de, y el líquido de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió, se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 10/1 a 1/2 a 1/3) obteniendo el compuesto del título en forma de sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 6) Producción de ácido 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxibenzoico:

23 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 4 N se añadió a uan solución en etanol (200 ml) de 18,7 g de 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxibenzoato de etilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 4 N se añadió al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó durante 7 horas. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua, y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 N añadida a ello, después se extajo con cloroformo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

(Etapa 7) Producción de (3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxi-fenil)-carbamato de t-butilo:

3,0 ml de diisopropiletilamina y 3,8 ml de difenilfosforil azida se añadieron en orden a uan solución de 5 g de ácido 3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxibenzoico en una mezcla de 15 ml de tolueno y 15 ml de 2-metil-2-propanol, y el líquido de reacción se calentó durante toda una noche a

170

reflujo. Después de enfriar, se añadieron solución salina saturada y bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1 a 0/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora.

(Etapa 8) Producción de 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il-etanona:

1,1 g de nitrato de potasio se añadió a una solución en ácido trifluoroacético (50 ml) de 4,1 g de (3-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-4-benciloxi-fenil)-carbamato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y agua con hielo se añadió al residuo resultante. Después, esto se neutraliza con amoníaco acuoso, y se diluyó con acetato de etilo. El depósito se recogió mediante filtración obteniendo un producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El filtrado se diluyó con con solución saturada acuosa de cloruro sódico, se extajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo), y el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo y se recogió mediante filtración obteniendo un producto bruto en forma de un sólido de color marrón. Se añadieron 1,5 ml de hidrazina monohidrato y 1 g de catalizador de níquel Raney desarrollado en orden a una solución en etanol (100 ml) de 2,8 g del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/0 a 99/1 a 98/2 a 97/3 a 96/4 a 93/7) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color verde.

(Etapa 9) Producción de 1-(2-(6-benciloxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

3 ml de una solución en tolueno de 460 mg de piridina-2-carboxaldehído se añadió a una solución en tolueno (43 ml) de 1,39 g de 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il-etanona, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después 2 horas, 46 mg de piridina-2-carboxaldehído se añadió a ello, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. Además, se añadieron a ello 46 mg de piridin-2-carboxaldehído, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 10 horas. Después de enfriar, el sólido precipitado se recogió mediante filtración obteniendo un producto bruto en forma de un sólido de color marrón. Se añadieron 144 mg de hidruro de sodio y 667 mg de 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 1,1 g del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Bicarbonato sódico

acuoso saturado se añadió al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amrrón.

(Etapa 10) Producción de 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 713 mg de formiato de amonio y 119 mg de catalizador de dióxido de paladio al 20 % - carbono se añadieron a una solución en etanol (20 ml) de 1,18 g de 1-(2-(6-benciloxi-2-piridin-2-il-3- (2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 157 mg de formiato de amonio y 56 mg de catalizador de dióxido de paladio al 20 % - carbono al líquido de reacción, y el líquido de reacción calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, se extajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/0 a 99/1 a 98/2) obteniendo el compuesto del título en forma de uan sustancia amorfa de color marrón.

(Etapa 11) Producción de 1-(2-(6-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 30 mg de 5-(4-bromo-fenil)-oxazol, 56 mg de carbonato de cesio y 15 mg de óxido de cobre (II) a una solución en piridina (1 ml) de 29 mg de 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en un tubo sellado a 120°C. Después de enfriar, se añadieron solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución salina saturada en orden al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 12/1) obteniendo el compuesto del título en forma de sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 12) Producción de 1-(2-(6-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se disolvieron 24 mg de 1-(2-(6-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona en 1 ml de ácido trifluoroacético, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa (ODS-AS-360-CC (by YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo - ácido trifluoroacético al 0,1 %) obteniendo el compuesto del título en forma de sustancia oleosa de color amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,73 - 2,69 (7H, m), 3,54 - 3,91 (2H, m), 5,21 - 5,48 (1H, m), 6,91 - 7,98, 8,30 - 8,51,8,57-8,73 (13H, cada m)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 122:

3-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 11), (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenido en el ejemplo 121 (etapa 10) y 3-cianobromobenceno.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,42 (7H, m), 3,56 - 3,93 (2H, m), 5,14 - 5,45 (1H, m), 6,91 - 7,73 (7H, m), 7,80 - 7,96 (1H, m), 8,30 - 8,43 (1H, m), 8,58 - 8,70 (1H, m), 10,58 - 10,82 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 123:

3-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzamida:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 122.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,70 - 2,39 (7H, m), 3,39 - 3,89 (2H, m), 5,17 - 6,24 (3H, m), 6,97 - 7,92 (8H, m), 8,26 - 8,42 (1H, m), 8,52 - 8,67 (1H, m), 10,42 - 10,72 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 442 [M+H]

Ejemplo 124:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-bromo-piridina-2-carbonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 2,42 (7H, m), 3,56 - 3,88 (2H, m), 5,09 - 5,40 (1H, m), 6,89 - 7,92 (6H, m), 8,26 - 8,70 (3H, m), 10,63 - 11,05 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 125:

Amida del ácido 5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridina-2-carboxílico:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo obtenido en el ejemplo 124.

144

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,60 - 2,42 (7H, m), 3,42 - 3,90 (2H, m), 4,99 - 5,80 (2H, m), 6,74 - 8,67 (10H, m), 10,42 - 10,10,85 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplos 126-1, 126-2:

1-(2-(6-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

1-(2-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Los compuestos de los títulos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-bromo-2-metanosulfonil-piridina.

1-(2-(6-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 2,40 (7H, m), 3,50 - 3,87 (2H, m), 5,03 - 5,14, 5,31 - 5,42 (1H, cada m), 6,71 - 7,88, 10,48 - 11,15 (7H, cada m), 8,08 - 8,40 (2H, m), 8,50 - 8,69 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478, 480 [M+H]

1-(2-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,57 - 2,59 (7H, m), 3,08 - 3,27 (3H, m), 3,57 - 3,89 (2H, m), 5,14 - 5,40 (1H, m), 6,94 - 7,64 (4H, m), 7,82 - 8,15 (2H, m), 8,33 - 8,75 (3H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 127:

1-(2-(2-Piridin-2-il-6-(quinolin-6-iloxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-bromo-quinolina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,69 (7H, m), 3,40 - 4,04 (2H, m), 5,25 - 5,63 (1H, m), 6,80 - 9,13 (12H, m), 10,22 - 11,44 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 450 [M+H]

Ejemplo 128:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-2-metil-benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-bromo-2-metil-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 - 2,54 (10H, m), 3,20 - 3,89 (2H, m), 5,06 - 5,41 (1H, m), 6,80 - 8,87 (10H, m)

IEP-EM (m/e): 438 [M+H]

Ejemplo 129:

1-(2-(2-Piridin-2-il-6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un

194

145

procedimiento ordinario pero usando 1-bromo-4-trifluorometoxi-benceno.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43 - 2.69 (7H, m), 3.32 - 3.91 (2H, m), 5.20 - 5.59 (1H, m), 6.23 - 8.97 (11H, m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 130:

1-(2-(2-Piridin-2-il-6-(quinolin-3-iloxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-bromo-quinolina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 2,47 (7H, m), 3,37 - 4,00 (2H, m), 5,26 - 5,54 (1H, m), 6,98 - 9,10 (12H, m), 10,44 - 10,73 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 450 [M+H]

Ejemplo 131:

1-(2-(6-(4-acetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-yodo-fenil)-etanona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,47 - 2,60 (10H, m), 3,52 - 3,88 (2H, m), 5,12 - 5,41 (1H, m), 6,97 - 7,74 (6H, m), 7,80 - 8,02 (3H, m), 8,30 - 8,44 (1H, m), 8,57 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 441 [M+H]

Ejemplo 132:

1-(2-(6-(Bifenil-4-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-bromo-bifenilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,13 - 2,47 (7H, m), 3,40 - 3,91 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,72 - 7,89 (13H, m), 8,25 - 8,42 (1H, m), 8,42 - 8,67 (1H, m), 10,29 - 10,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 475 [M+H]

Ejemplo 133:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

El compuesto del título se en forma de uan sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-yodo-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 3,00 (13H, m), 3,40 - 3,92 (2H, m), 5,14 - 5,50 (1H, m), 6,40 - 8,80 (11H, m)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

Ejemplo 134:

1-(2-(6-Bifenil-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona

145

146

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-bromo-bifenilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80-2,50 (7H, m), 3,40-3,91 (2H, m), 5,20-5,60 (1H, m), 6,80-7,95 (13H, m), 8,25-8,45 (1H, m), 8,50-8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 475 [M+H]

Ejemplo 135:

1-(2-(6-(4-Propano-2-sulfonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-yodo-4-(propano-2-sulfonil)-benceno.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,50 (13H, m), 3,05 - 3,30 (1H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 7,00 - 7,95 (8H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,58 - 8,75 (1H, m), 10,60 - 10,95 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 505 [M+H]

Ejemplo 136:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-bromo-2-trifluorometil-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,45 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,00 - 5,45 (1H, m), 6,60 - 7,95 (7H, m), 8,30 - 8,45 (1H, m), 8,55 - 8,75 (1H, m), 10,80 - 11,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplos 137-1, 137-2:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-2-trifluorometil-benzamida monotrifluoroacetato

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-N-etil-2-trifluorometil-benzamida monotrifluoroacetato

Los compuesto de los títulos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 y Ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-2- trifluorometil-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 136.

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-2-trifluorometil-benzamida monotrifluoroacetato

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,05 - 2,80 (7H, m), 3,50 - 4,20 (2H, m), 5,30 - 5,45 (1H, m), 7,30 - 7,80 (6H, m), 8,05 - 8,20 (1H, m), 8,20 - 8,38 (1H, m), 8,80 - 8,90 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

146

147

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-N-etil-2-trifluorometil-benzamida monotrifluoroacetato

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,05 - 2,80 (10H, m), 3,60 - 4,05 (2H, m), 4,80 - 5,00 (2H, m), 5,30 - 5,45 (1H, m), 7,30 - 7,80 (5H, m), 8,05 - 8,20 (1H, m), 8,20 - 8,38 (1H, m), 8,80 - 8,90 (1H, m), 9,10 - 9,30 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 538 [M+H]

Ejemplo 138:

1-(2-(6-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (2-(4-yodo-fenoxi)-etil)-dimetilamina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,90 (13H, m), 3,00 - 4,45 (6H, m), 5,20 - 5,45 (1H, m), 6,80 - 8,00 (8H, m), 8,25 - 8,40 (1H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 486 [M+H]

Ejemplo 139:

1-(2-(6-(4-Hidroximetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando alcohol 4-bromo-bencílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,68 - 2,40 (7H, m), 3,53 - 3,88 (2H, m), 4,62 - 4,72 (2H, m), 5,22 - 5,56 (1H, m), 6,82 - 7,62 (7H, m), 7,80 - 7,89 (1H, m), 8,32 - 8,40 (1H, m), 8,55 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 429 [M+H]

Ejemplo 140:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-N,N-dimetil-benzamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando dimetilamida del ácido 4-bromobenzoico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,81 - 2,40 (7H, m), 2,98 - 3,17 (6H, m), 3,56 - 3,87 (2H, m), 5,20 - 5,53 (1H, m), 6,93 - 7,65 (7H, m), 7,81 - 7,89 (1H, m), 8,33 - 8,41 (1H, m), 8,60 - 8,67 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 470 [M+H]

Ejemplo 141:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-N-metil-benzamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-bromo-N-metilbenzamida.

148

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,39 (4H, m), 1,84 y 2,16 (total l3H, cada s), 2,98 - 3,02 (3H, m), 3,58 - 3,74 (1H, m), 3,78 - 3,87 (1H, m), 5,16 - 5,43 (1H, m), 6,74 - 7,89 (8H, m), 8,36 - 8,39 (1H, m), 8,63 - 8,66 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 456 [M+H]

Ejemplo 142:

1-(2-(2-piridin-2-il-6-(4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il-etanona,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,40 (8H, m), 1,87 y 2,21 (total l3H, cada s), 3,43 - 3,52 (2H, m), 3,60 - 3,71 (3H, m), 3,81 - 3,90 (1H, m), 5,21 - 5,50 (1H, m), 6,84 - 7,02 (2H, m), 7,25 - 7,58 (5H, m), 7,83 - 7,93 (1H, m), 8,36 - 8,45 (1H, m), 8,62 - 8,67 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 143:

1-(2-(6-(4-(morfoline-4-carbonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (4-bromo-fenil)-morfolin-4-il-metanona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,78 - 2,62 (7H, m), 3,40 - 3,90 (10H, m), 5,23 - 5,50 (1H, m), 6,82 - 7,54 (7H, m), 7,86 - 7,94 (1H, m), 8,38 - 8,46 (1H, m), 8,64 - 8,69 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 512 [M+H]

Ejemplo 144:

Monotrifluoroacetato del ácido 4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 4-bromo-benzoico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,86 y 2,10 (total 3H, cada s), 1,92 - 2,48 (4H, m), 3,41 - 3,90 (2H, m), 5,36 - 5,39 (1H, m), 7,13 - 7,72 (5H, m), 8,00 - 8,07 (3H, m), 8,22 - 8,26 (1H, m), 8,73 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 145:

1-(2-(6-(4-(Piperidine-1-carbonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (4-bromo-fenil)-piperidin-1-il-metanona.

148

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,45 - 2,40 (10H, m), 1,88 y 2,20 (total 3H, cada s), 3,30 - 3,90 (6H, m), 5,23 - 5,53 (1H, m), 6,83 - 7,55 (7H, m), 7,84 - 7,94 (1H, m), 8,37 - 8,46 (1H, m), 8,63 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 146:

1-(2-(6-(4-(4-Acetil-piperazina-1-carbonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-(4-bromo-benzoil)-piperazin-1-il)-etanona,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,84 - 2,40 (10H, m), 3,24 - 3,88 (10H, m), 5,22 - 5,48 (1H, m), 6,94 - 7,09 (2H, m), 7,22 - 7,48 (5H, m), 7,84 - 7,93 (1H, m), 8,37 - 8,43 (1H, m), 8,63 - 8,66 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 553 [M+H]

Ejemplo 147:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo

(Etapa 1) Producción de 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo:

5.8 mg de hidruro de sodio se añadió a una solución en N-metil-pirrolidinona (1 ml) de 30 mg de 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 121 (etapa 10) y 20 mg de 4-fluorocianobenceno, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en un tubo sellado a 100°C. Después de enfriar, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, después esto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,52 - 2,42 (7H, m), 3,42 - 3,92 (2H, m), 5,02 - 5,40 (1H, m), 6,77 - 7,75 (7H, m), 7,75 - 7,94 (1H, m), 8,20 - 8,46 (1H, m), 8,50 - 8,69 (1H, m), 10,67 - 11,06 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 148:

4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzamida

150

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 147.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05-2,40 (7H, m), 3,43 - 3,89 (2H, m), 5,10 - 6,32 (3H, m), 6,88 - 7,90 (8H, m), 8,27 - 8,42 (1H, m), 8,53 - 8,68 (1H, m), 10,47 - 11,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 442 [M+H]

Ejemplo 149:

2-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 147 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 2-fluoro-benzonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 2,49 (7H, m), 3,43 - 3,89 (2H, m), 5,10 - 5,34 (1H, m), 6,83 - 7,92 (8H, m), 8,31 - 8,42 (1H, m), 8,53 - 8,68 (1H, m), 10,80 - 11,23 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 424 [M+H]

Ejemplo 150:

2-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzamide

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 2-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el Ejemplo 149.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,52-2,46 (7H, m), 3,43-3,91 (2H, m), 5,10-5,51 (1H, m), 5,99 (1H, s a), 6,72-7,98 (8H, m), 8,26-8,43 (2H, m), 8,59-8,70 (1H, m), 10,58-10.94 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 442 [M+H]

Ejemplo 151:

1-(2-(6-(4-Nitro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 147 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-fluoro-nitrobenceno.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,05 - 5,40 (1H, m), 7,00 - 7,80 (5H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,15 - 8,30 (2H, m), 8,30 - 8,45 (1H, m), 8,60 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 444 [M+H]

Ejemplo 152:

1-(2-(2-piridin-2-il-6-(4-(2H-tetrazol-5-il)-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 60 y el Ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-

150

151

bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el Ejemplo 147 (etapa 1).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,51 - 2,58 (7H, m), 3,43 - 3,90 (2H, m), 5,09 - 5,55 (1H, m), 6,73 - 7,60, 7,69 - 8,04, 8,29 - 8,69 (10H, cada m)

IEP-EM (m/e): 467 [M+H]

Ejemplo 153:

1-(2-(6-(4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 61, Ejemplo 64 y Ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el Ejemplo 147 (etapa 1).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,49 - 2,7 (10H, m), 3,39 - 3,90 (2H, m), 5,17 - 5,52 (1H, m), 6,26 - 8,89 (11H, m)

IEP-EM (m/e): 481[M+H]

Ejemplo 154:

3-(4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 61, Ejemplo 62 y el Ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-benzonitrilo obtenido en el Ejemplo 147 (etapa 1).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 2,47 (7H, m), 3,60 - 3,3,94 (2H, m), 5,24 - 5,43 (1H, m), 7,15 - 8,05 (8H, m), 8,23 - 8,31 (1H, m), 8,71 - 8,78 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 155:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona

(Etapa 1) Producción de 1-(2-(6-(3,4-dinitro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color roja mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 147 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-fluoro-1,2-dinitro-benceno.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1.80 - 2,57 (7H, m), 3,61 - 4,02 (2H, m), 5,27 - 5,60 (1H, m), 6,77 - 7,60 (6H, m), 7,91 - 8,06 (1H, m), 8,17 - 8,33 (1H, m), 8,72 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 455 [M+H]

(Etapa 2) Producción de 1-(2-(6-(3,4-diamino-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

0.030 ml de monohidrato de hidrazina y 20 mg de catalizador de níquel Raney desarrollado se

151

152

añadieron a una solución en etanol (1 ml) de 72 mg de 1-(2-(6-(3,4-dinitro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de 5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 62 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 1-(2-(6-(3,4-diamino-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona.

(Etapa 4) Producción de 5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia amorfa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-bencimidazol-5-iloxi)-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,57 (7H, m), 3,61 - 4,02 (2H, m), 5,27 - 5,60 (1H, m), 6,77 - 7,60 (6H, m), 7,91 - 8,06 (1H, m), 8,17 - 8,33 (1H, m), 8,72 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 455 [M+H]

Ejemplo 156:

1-(2-(6-(3H-bencimidazol-5-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

19 mg de 1-(2-(6-(3,4-diamino-fenoxi)-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenido en el Ejemplo 155 (etapa 2) se disolvió en 1 ml de ácido fórmico, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %] obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,2,55 (7H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 5,33 - 5,69 (1H, m), 7,00 - 7,80, 7,91 - 8,04, 8,16 - 8,30, 8,67 - 8,80 (10H,cada m)

IEP-EM (m/e): 439 [M+H]

Ejemplo 157:

1-(2-(6-(2-Metil-3H-bencimidazol-5-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 156 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido

152

153

acético.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,69-2,63 (10H, m),3,42 - 3,91 (2H, m),5,20 - 5,64 (1H, m),6,58 - 7,87 (9H, m),8,22 - 8,66 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 453 [M+H]

Ejemplo 158:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-pirimidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 147 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 5-bromo-pirimidina-2-carbonitrilo,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,81 - 2,40 (7H, m), 3,56 - 3,88 (2H, m), 5,08 - 5,34 (1H, m), 6,75 - 7,70 (3H, m), 7,81 - 7,90 (1H, m), 8,33 - 8,63 (4H, m)

IEP-EM (m/e): 426 [M+H]

Ejemplo 159:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-pirimidina-2-carboxamide

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-pirimidina-2-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo 158.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,79 - 2,42 (7H, m), 3,60 - 3,90 (2H, m), 5,18 - 5,39 (1H, m), 6,99 - 7,71 (3H, m), 7,82 - 7,92 (1H, m), 8,34 - 8,42 (1H, m), 8,55 - 8,65 (3H, m)

IEP-EM (m/e): 444 [M+H]

Ejemplo 160:

Etil 4-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)benzoate

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 147 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-fluorobenzoato de etilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,24 - 1,41 (3H, m), 1,70 - 2,38 (7H, m), 3,53-3,87 (2H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 5,14-5,45 (1H, m), 6,96 - 7,67 (5H, m), 7,82 - 7,91 (1H, m), 7,98 - 8,06 (2H, m), 8,34 - 8,43 (1H, m), 8,61 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 471[M+H]

Ejemplo 161:

1-(2-(6-Fenetiloxi-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 1-(2-(6-fenetiloxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

0,019 ml de diisopropilamina, 27.6 mg de trifenil fosfina y se añadieron 0,011 ml de 2-fenil-etanol se añadieron en orden a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 29,2 mg de 1-(2-(6-hidroxi-2-

153

154

piridin-2- il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona obtenido en el Ejemplo 121 (etapa 10), y el líquido de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0,040 ml de diisopropilamina, 53,2 mg de trifenil fosfina y 0,023 ml de 2-fenil-etanol en orden al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), acetate de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 2) Producción de 1-(2-(6-fenetiloxi-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 1-(2-(6-fenetiloxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona.

^{1}H RMN (CDCl3) δ: 1,59-2,23 (7H, m), 2,87 - 3,10, 3,50 - 3,86, 3,96 - 4,35 (6H,cada m), 5,04 - 5,13, 5,46 - 5,57 (1H,cada m), 6,53 - 7,55 (8H, m), 7,77 - 7,89 (1H, m), 8,32 - 8,40 (1H, m), 8,54 - 8,65 (1H, m), 10,73 - 11,14 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 427 [M+H]

Ejemplo 162:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 2-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo:

1,1 g de tetraquis-trifenilfosfina paladio y 4.2 g de carbonato de sodio se añadieron a una solución de 4,3 g de 3-bromo-4-fluoro-nitrobenceno y 5.0 g de ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-bórico en uan mezcla de 130 ml de dimetoxietano y 22 ml de agua, y el líquido de reacción se calentó durante toda una noche a reflujo. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 20/1) obteniendo el compuesto del título as una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de 2-((2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t- butilo:

Se añadieron 3,38 g de carbonato de potasio a una solución en dimetilformamida (20 ml) de 2.5 g de 2-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo y 1,55 g de 4-metanosulfonil-fenol, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió agua al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el

159

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 2/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 3) Producción de 2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo:

Se añadió 1,0 g de catalizador de platino al 5 % - carbono a 120 ml de una solución en etanol de 2.87 g de 2-((2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 4) Producción de 1-(2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

342 mg de polvo de cinc y 650 mg de cloroformiato de bencilo se añadieron a una solución en benceno (25 ml) de 1,51 g de 2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se filtró a través de Celita, y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al filtrado. Esto se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el producto bruto resultante se disolvió en 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N /1,4-dioxano, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el producto bruto resultante se disolvió en 30 ml de cloroformo. Con enfriamiento con hielo, se añadieron 2 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético a ello, y el líquido de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al líquido de reacción, y esto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 50 mg de catalizador de paladio al 10 % - carbono a una solución en metanol (100 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/3) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 5) Producción de 1-(2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-4-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

Se añadieron 153 mg de nitrato potásico a una solución en ácido trifluoroacético (2 ml) de 588

156

mg de 1-(2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción para neutralizarlo, y y esto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título un sólido de color amarillo.

(Etapa 6) Producción de 2,2,2-trifluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 100 mg de catalizador de níquel de Raney desarrollado a una solución en etanol (10 ml) de 521 mg de 1-(2-(5-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-4-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il)-2,2,2-trifluoro- etanona, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 226 mg de piridina-2-carboxaldehído a una solución en metanol (10 ml) de 448 mg del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 50°C. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloróformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 7) Producción de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 500 mg de carbonato de potasio a una solución de 375 mg de 2,2,2-trifluoro-1-(2-(6- (4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona en una mezcla de 16 ml de metanol y 3 ml de agua, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado añadido a ello, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol/amoníaco acuoso = 10/1/0,1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 8) Producción de 1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 0,003 ml de anhídrido acético a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 10 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición

156

157

(Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,40 (7H, m), 3,05 y 3,08 (total 3H,cada s), 3,52 - 3,90 (2H, m), 5,13 - 5,37 (1H, m), 7,08 - 7,69 (5H, m), 7,83 - 7,97 (3H, m), 8,32 - 8,40 (1H, m), 8,61 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 163:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A y enantiómero B

230 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 162 (etapa 7) se resolvió ópticamente, usando uan columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/2-propanol/dietilamina = 20/80/0.1, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 19,0 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 32,2 min) cada as una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo 164:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona A

Se añadieron 0,003 ml de anhídrido acético a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 12 mg de 1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A obtenido en el Ejemplo 163, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral de el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 1.60-2,40 (7H, m), 3,05 y 3,08 (total 3H, cada s), 3,52-3,90 (2H, m), 5,13-5,37 (1H, m), 7,08-7,69 (5H, m), 7,83-7,97 (3H, m), 8,35-8,43 (1H, m), 8,61-8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Poder rotatorio específico: $[\alpha]^{24}_D$ (c = 0.100, etanol) -46.9°

Ejemplo 165:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona B

Se añadieron 0,011 ml de de anhídrido acético a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 44 mg de 1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B obtenido en el Ejemplo 163, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral de el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

159

158

Poder rotatorio específico: $[\alpha]^{24}_D$ (c = 0.100, etanol) +47.7°

Ejemplo 166:

2,2,2-Trifluoro-1-(2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (Etapa 2) a (Etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-fluorofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,96 - 2,21 (3H, m), 2,31 - 2,43 (1H, m), 3,77 - 4,08 (2H, m), 5,47 - 5,70 (1H, m), 6,88 - 6,91 (1H, m), 7,00 - 7,08 (4H, m), 7,26 - 7,50 (2H, m), 7,82 - 7,85 (1H, m), 8,31 - 8,35 (1H, m), 8,57 - 8,61 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 471[M+H]

Ejemplo 167:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (Etapa 2) a (Etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 4-fluorofenol.

^{1}HNM($CDCl_3$) δ: 1,83 - 2,03 (6H, m), 2,32 - 2,41 (1H, m), 3,58 - 3,86 (2H, m), 5,26 - 5,57 (1H, m), 6,96 - 7,06 (5H, m), 7,24 - 7,35 (2H, m), 7,80 - 7,88 (1H, m), 8,30 - 8,37 (1H, m), 8,56 - 8,62 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 417 [M+H]

Ejemplo 168:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-etanona

Se añadieron 4,5 mg de ácido glicólico, 12,3 mg de hidrato de N-hidroxibenzotriazol y 15,4 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en orden a una solución en cloroformo (1 ml) de 20 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (Etapa 2) a (Etapa 7) pero usando 4-fluorofenol, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,88,-,2,13 (3H, m), 2,20,-,2,43 (1H, m), 3,40,-,4,21 (4H, m), 5,14,-,5,60 (1H, m), 6,85,-,7,54 (7H, m), 7,78,-,7,86 (1H, m), 8,29,-,8,37 (1H, m), 8,56,-,8,61 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 433 [M+H]

Ejemplo 169:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido metoxiacético.

158

159

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,41 (4H, m), 3,26 - 3,46 (3H, m), 3,52 - 4,16 (4H, m), 5,28 - 5,60 (1H, m), 6,79 - 7,57 (7H, m), 7,77 - 7,85 (1H, m), 8,28 - 8,38 (1H, m), 8,56 - 8,62 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 447 [M+H]

Ejemplo 170:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido 3-fenil-propionico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 3,03 (8H, m), 3,48 - 3,93 (2H, m), 5,13 - 5,99 (1H, m), 6,82 - 7,60 (12H, m), 7,80 - 7,08 (1H, m), 8,09 - 8,39 (1H, m), 8,56 - 8,66 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 507 [M+H]

Ejemplo 171:

2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-(2R)-pirrolidin-2-il-metanona

Se añadieron 13,8 mg de 1-t-butoxicarbonil-D-prolina, 12,3 mg de hidrato de N-hidroxibenzotriazol y 15,4 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en orden a una solución en cloroformo (1 ml) de 20 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2- piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1 ml de solución ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina (palca NH TLC (de Fuji Silysia Chemical), cloroformo/metanol = 30/1) obteniendo el compuesto del título as una sustancia oleosa.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,82 - 4,00 (13H, m), 5,23 - 5,61 (1H, m), 6,82 - 7,59 (7H, m), 7,78 - 7,88 (1H, m), 8,32 - 8,39 (1H, m), 8,57 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 472 [M+H]

Ejemplo 172:

(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-(2S)-pirrolidin-2-il-metanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando 1-t-butoxicarbonil-L-prolina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,82 - 4,00 (13H, m), 5,23 - 5,61 (1H, m), 6,82 - 7,59 (7H, m), 7,78 - 7,88 (1H, m), 8,30 - 8,39 (1H, m), 8,57 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 472 [M+H]

Ejemplo 173:

2-Dimetilamino-1-(2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

459

160

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando clorhidrato de N,N-dimetilglicina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,81 - 2,57 (10H, m), 2,76 - 3,96 (4H, m), 5,41 - 5,62 (1H, m), 6,94 - 7,37 (7H, m), 7,81 - 7,89 (1H, m), 8,33 - 8,38 (1H, m), 8,59 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 460 [M+H]

Ejemplo 174:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido propiónico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,95 - 1,24 (3H, m), 1,70 - 2,60 (6H, m), 3,52 - 3,94 (2H, m), 5,24 - 5,62 (1H, m), 6,75 - 7,66 (7H, m), 7,77 - 7,92 (1H, m), 8,27 - 8,44 (1H, m), 8,52 - 8,68 (1H, m), 10,66 - 11,08 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 431[M+H]

Ejemplo 175:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-butan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido n-butírico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,70 - 1,07 (3H, m), 1,40 - 2,44 (8H, m), 3,53 - 3,91 (2H, m), 5,25 - 5,60 (1H, m), 6,72 - 7,66 (7H, m), 7,80 - 7,93 (1H, m), 8,30 - 8,44 (1H, m), 8,53 - 8,68 (1H, m), 10,68 - 11,18 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 445 [M+H]

Ejemplo 176:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-3-hidroxi-propan-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando ácido 3-hidroxipropiónico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,43 - 2,73 (6H, m), 3,24 - 4,27 (5H, m), 5,24 - 5,60 (1H, m), 6,75 - 7,60 (7H, m), 7,76 - 7,88 (1H, m), 8,27-8,40 (1H, m), 8,53-8,66 (1H, m), 10,44-11,01 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 447 [M+H]

Ejemplo 177:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metilamino-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario o usando N-t-butoxicarbonil-N-metilglicina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 2,01 (3H, m), 2,43 - 2,56 (4H, m), 3,25 - 4,15 (4H, m), 5,32 - 5,37 (1H, m),

160

161

7,00 - 7,31 (4H, m), 7,38 - 7,58 (2H, m), 8,03 - 8,08 (1H, m), 8,37 - 8,43 (1H, m), 8,69 - 8,79 (1H, m), 8,80 - 8,94 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 446 [M+H]

Ejemplo 178:

5-(4-Fluoro-fenoxi)-6-(1-metanosulfonil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,01 ml de trietilamina y 0,005 ml de cloruro de metanosulfonilo en orden a una solución en acetato de etilo (1 ml) de 20 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,08 (3H, m), 2,28 - 2,42 (1H, m), 2,81 y 2,84 (total 13H, cada s), 3,47 - 3,74 (2H, m), 5,17 - 5,37 (1H, m), 6,79 - 7,93 (8H, m), 8,30 - 8,37 (1H, m), 8,57 - 8,61 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 453 [M+H]

Ejemplo 179:

5-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(1-pyrimidin-2-il-pirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,013 ml de trietilamina y 6,3 mg de 2-cloro-pirimidina en orden a una solución en etanol (2 ml) de 17,1 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %], y la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,98 - 2,15 (3H, m), 2,34 - 2,42 (1H, m), 3,68 - 3,78 (1H, m), 3,90 - 4,07 (1H, m), 5,63 (1H,d,J=8,0Hz), 6,43 (1H, s a), 6,87 - 7,55 (7H, m), 7,79 - 7,84 (1H, m), 8,15 - 8,34 (3H, m), 8,55 - 8,58 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 453 [M+H]

Ejemplo 180:

2-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-acetamida

Se añadieron 11,4 mg de carbonato de potasio y 11,1 mg de yodoacetamida en orden a una solución en acetonitrilo (1 ml) de 20 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante

167

162

cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,04 (3H, m), 2,20 - 2,13 (1H, m), 2,80 - 2,85 (1H, m), 3,36 - 3,44 (2H, m), 3,96 - 4,03 (1H, m), 5,41 - 5,52 (1H, m), 6,90 - 7,34 (5H, m), 7,36 - 7,39 (1H, m), 7,65 y 8,00 (total 1H, cada s), 7,83 - 7,87 (1H, m), 8,36 - 8,39 (1H, m), 8,59 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 432 [M+H]

Ejemplo 181:

2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxilato de etilo

5,2 mg de polvo de cinc y 0,006 ml de cloroformiato de etilo se añadieron en orden a una solución en benceno (1 ml) de 20 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,23 - 1,31 (3H, m), 1,80 - 2,00 (3H, m), 2,20 - 2,39 (1H, m), 3,50 - 3,79 (2H, m), 3,91 - 4,17 (2H, m), 5,16 - 5,38 (1H, m), 6,81 - 7,63 (7H, m), 7,76 - 7,85 (1H, m), 8,28 - 8,39 (1H, m), 8,55 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 447 [M+H]

Ejemplo 182:

2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida

5 mg de dimetilaminopiridina y 0,029 ml de isocianato de trimetilsililo se añadieron a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 17,1 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 162 (etapa 7), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con solución salina saturada. Después de secar y concentrar, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

162

163

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,83 - 2,09 (3H, m), 2,22 - 2,40 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,56 - 3,82 (2H, m), 4,35 y 4,62 (total 2H, cada s a), 5,01 - 5,20 (1H, m), 7,08 - 7,95 (8H, m), 8,34 - 8,40 (1H, m), 8,62 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplos 183-1, 183-2:

2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida enantiómero A y enantiómero B

10 mg de 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida racémica obtenida en el Ejemplo 182 se resolvió ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol = 20/80, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 17,9 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 27,6 min) cada as un sólido de color blanco.

Enantiómero A:

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Poder rotatorio específico: $[\alpha]^{24}_D$ (c = 0.100, etanol) -27.4°

Enantiómero B:

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Poder rotatorio específico: $[\alpha]^{24}_D$ (c = 0.100, etanol) +28.4°

Ejemplo 184:

2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida

2 mg de dimetilaminopiridina y 0.059 ml de isocianato de trimetilsililo se añadieron en orden a una solución en cloruro de metileno (1 ml) de 31,2 mg de 5-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 168, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con solución salina saturada. Después de secar y concentrar, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%] obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,88 - 2,08 (3H, m), 2,32 - 2,48 (1H, m), 3,62 - 3,87 (2H, m), 4,34 y 4,71 (total 2H, cada s a), 5,15 - 5,30 (1H, m), 6,91 - 7,73 (7H, m), 7,81 - 7,87 (1H, m), 8,31 - 8,37 (1H, m), 8,59 - 8,61 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 418 [M+H]

Ejemplos 185-1, 185-2:

2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida enantiómero A y enantiómero B

9,0 mg de 2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-

163

carboxamida racémica obtenida en el Ejemplo 184 se resolvió ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/2-propanol = 50/50, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 12,1 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 26,9 min) cada uno en forma de un sólido de color blanco.

Enantiómero A:

IEP-EM (m/e): 418 [M+H]

Enantiómero B:

IEP-EM (m/e): 418 [M+H]

Ejemplo 186:

2-(6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 2) a (etapa 7) y Ejemplo 182 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,85 - 2,07 (3H, m), 2,28 - 2,43 (1H, m), 3,00 - 3,18 (6H, m), 3,60 - 3,80 (2H, m), 5,10 - 5,23 (1H, m), 7,01 - 7,76 (7H, m), 7,83 - 7,88 (1H, m), 8,33 - 8,39 (1H, m), 8,63 - 8,64 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 471 [M+H]

Ejemplos 187-1, 187-2:

2-(6-(4-Dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida enantiómero A y enantiómero B

72,2 mg de 2-(6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida racémica obtenida en el Ejemplo 186 se resolvió ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol = 40/60, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 18,1 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 23,9 min) cada uno en forma un sólido de color blanco.

Enantiómero A:

IEP-EM (m/e): 471 [M+H]

Enantiómero B:

IEP-EM (m/e): 471 [M+H]

Ejemplo 188:

Etilamida del ácido 2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 184 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando isocianato de etilo.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 0,94 - 1,07 (3H, m), 1,80 - 2,03 (3H, m), 2,25 - 2,41 (1H, m), 3,10 - 3,26 (2H, m), 3,56 - 3,74 (2H, m), 4,02 - 4,14 (1H, m), 5,06 - 5,23 (1H, m), 6,85 - 7,66 (7H, m), 7,78 - 7,85 (1H, m), 8,30 - 8,38 (1H, m), 8,54 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 446 [M+H]

Ejemplo 189:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 6) a (etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando pirazina-2-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,86 - 2,08 (7H, m), 3,36 - 3,90 (2H, m), 5,26 - 5,55 (1H, m), 6,76 - 7,64 (6H, m), 8,32 - 8,62 (2H, m), 9,53 - 9,56 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 418 [M+H]

Ejemplo 190:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-tiazol-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 6) a (etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando tiazol-2-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,23 (6H, m), 2,24 - 2,43 (1H, m), 3,50 - 3,88 (2H, m), 5,28 - 5,57 (1H, m), 6,64 - 7,62 (7H, m), 7,89 - 7,94 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 423 [M+H]

Ejemplo 191:

(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-metanol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando D,L-prolinol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,64 - 1,92 (3H, m), 1,96 - 2,06 (1H, m), 3,00 - 3,12 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,38 - 3,46 (1H, m), 3,53 - 3,64 (2H, m), 3,84 (1H, s a), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 y 7,22 (total 1H, cada s), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,50 - 7,57 (1H, m), 7,80 - 7,90 (3H, m), 8,34 - 8,41 (1H, m), 8,62 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 465 [M+H]

Ejemplo 192:

1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando D,L-prolina metil éster clorhidrato.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,83 - 2,03 (3H, m), 2,20 - 2,28 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,20 - 3,86 (2H, m), 3,54 (3H, s), 4,28 - 4,53 (1H, m), 6,91 - 7,37 (3H, m), 7,32 - 7,38 (2H, m), 7,81 - 7,87 (3H, m), 8,30 - 8,39 (1H, m), 8,61 - 8,62 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 193:

Metil amida del ácido 1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando D,L-prolina metil amida clorhidrato.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,03 (3H, m), 2,25 - 2,40 (1H, m), 2,46 - 2,53 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,20 - 3,26 (1H, m), 3,60 - 3,78 (1H, m), 4,18 - 4,24 (1H, m), 7,02 - 7,60 (3H, m), 7,03 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,82 - 7,92 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 194:

1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando D,L-prolina amida clorhidrato.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,91 - 2,03 (3H, m), 2,26 - 2,50 (1H, m), 3,02 y 3,06 (total 3H, cada s), 3,18 - 3,28 (1H, m), 3,63 - 3,91 (1H, m), 4,13 - 4,29 (1H, m), 6,04 - 6,33 (1H, m), 6,86 - 7,28 (4H, m), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,80 - 7,92 (3H, m), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,48 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 195:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-piperidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 2-(2-fluoro-5-nitro-fenil)-piridina:

0,55 g de Tetraquis-trifenilfosfina paladio se añadieron a una solución en 1,4-dioxano (20 ml) de 2,1 g de 3-bromo-4-fluoro-nitrobenceno y 2,3 g de 2-trimetiltin-piridina, y el líquido de reacción se calentó durante toda una noche a reflujo. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 7/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de 2-(2-(4-fluoro-fenoxi)-5-nitro-fenil)-piridina:

Se añadieron 713 mg de carbonato de potasio a una solución en dimetilformamida (10 ml) de 600 mg de 4-fluoro-3-piridilnitrobenceno y 347 mg de 4-fluoro-fenol, y el líquido de reacción se agitó a

100°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 3) Producción de (4-(4-fluoro-fenoxi)-3-piridin-2-il-fenil)-carbamato de t-butilo:

Se añadieron 100 mg de catalizador de paladio al 10 % - carbono a una solución en acetato de etilo (10 ml) de 840 mg de 2-(2-(4-fluoro-fenoxi)-5-nitro-fenil)-piridina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 1,5 g de bicarbonato de di-t-butilo a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 60°C. El líquido de reacción se enfrió, El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 4) Producción de 1-(2-(5-amino-2-(4-fluoro-fenoxi)-fenil)-piperidin-1-il)-etanona:

0,3 ml de anhídrido acético y 100 mg de catalizador de paladio al 10% - carbono se añadieron a una solución en etanol (20 ml) de 300 mg de (4-(4-fluoro-fenoxi)-3-piridin-2-il-fenil)-carbamato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y el filtrado se destiló a presión reducida obteniendo un producto bruto. El producto bruto resultante se disolvió en 5 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 5) Producción de 1-(2-(5-amino-2-(4-fluoro-fenoxi)-4-nitro-fenil)-piperidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 64 mg de nitrato de potasio a una solución de ácido trifluoroacético (1 ml) de 190 mg de 1-(2-(5-amino-2-(4-fluoro-fenoxi)-fenil)-piperidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción para neutralizarlo, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 6) Producción de 1-(2-(6-(4-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-piperidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 50 mg de catalizador de níquel de Raney desarrollado a una solución en etanol (10 ml) de 180 mg de 1-(2-(5-amino-2-(4-fluoro-fenoxi)-4-nitro-fenil)-piperidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y el filtrado se destiló a presión reducida obteniendo 171 mg de un producto bruto. Se disolvieron 50 mg del producto bruto resultante en 1 ml de N-metilppirrolidinona, y se añadieron a él 16 mg de piridina-2-carboxaldehído, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%] obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 -1,85 (3H, m), 1,92 - 2,09 (5H, m), 2,22 - 2,30 (1H, m), 3,50 - 3,78 (2H, m), 5,35 - 5,38 (1H, m), 6,94 - 7,08 (5H, m), 7,32 - 7,38 (2H, m), 7,84 - 7,89 (1H, m), 8,35 - 8,38 (1H, m), 8,62 - 8,67 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 431 [M+H]

Ejemplo 196:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-carbamato de terc-butilo:

600 mg de catalizador de paladio al 10% - carbono se añadió a una solución en metanol (100 ml) de 6.15 g de 3-fluoro-4-hidroxinitrobenceno y 930 mg de bicarbonato de di -terc-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración, el disolvente se evaporó aparte, y el residuo se recogió mediante filtración con un disolvente mixto de acetato de etilo/hexano obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de (3-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-fenil)-carbamato de terc-butilo:

4,00 g de 5-cloro-2-metanosulfonil-piridina y 8,80 g de carbonato de cesio se añadieron una solución en N-metilpirrolidinona (50 ml) de 4,74 g de (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-carbamato de terc-butilo obtenido en el (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina:

Se añadieron 0,98 g de nitrato de potasio a una solución en ácido trifluoroacético (35 ml) de

3,38 g de (3-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-fenil)-carbamato de terc-butilo obtenido en el (etapa 2), el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después El disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 4) Producción de 5-(2-ciano-fenoxi)-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina:

60 mg de 2-hidroxi-benzonitrilo y 70 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (2 ml) de 150 mg de 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en la (etapa 3), y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, y el depósito se recogió mediante filtración obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 5) Producción de 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

20 mg de catalizador de níquel de Raney desarrollado se añadió a una solución en metanol (5 ml) de 161 mg de 5-(2-ciano-fenoxi)-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en la (etapa 4), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 6) Producción de 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

0,007 ml de piridina-2-carboxaldehído y 0.5 ml de nitrobenceno se añadieron a una solución en metanol (1 ml) de 37 mg de 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en la (etapa 5), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 120°C. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 20/1) y mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,41 - 7,47 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 7,56 - 7,61 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,80 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 484 [M+H]

Ejemplo 197:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

21 mg de ácido pirazina-2-carboxílico, 52 mg de hidroxibenzotriazol y 52 mg de monohidruro

170

de 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en dimetilformamida (2 ml) de 72 mg de 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 5), y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1 ml de N-metilpirrolidinona, y se añadieron 20 mg de trifluorometanosulfonato de iterbio a ello, y el líquido de reacción se agitó a 160°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 30/1) y mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,66 - 7,90 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,53 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 198:

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 196.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H, s), 6,85 - 6,91 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,45 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,8,4,3 Hz), 7,55 - 7,78 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 7,8,2,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H,td, J = 7,8,2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 502 [M+H]

Ejemplo 199:

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el Ejemplo 197.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3.22 (3H, s), 6.86 - 6,91 (1H, m), 7.15 - 7,22 (1H, m), 7.41 - 7,46 (2H, m), 7.51 - 7,85 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 7.8,2.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.25 - 8,28 (1H, m), 8.73 - 8,75 (1H, m), 8.80 - 8,82 (1H, m), 9.51 - 9,54 (1H, m)

170

171

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 200:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-fluorofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,20 (3H, s), 6,96 - 7,04 (1H, m), 7,05 - 7,15 (3H, m), 7,33 (1/2H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,34 (1/2H, dd, J = 8,8,2,8 Hz), 7,36- 7,42 (1H, m), 7,42 (1/2H, s), 7,70 (1/2H, s), 7,86 - 7,91 (1H, m), 7,99 (1/2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1/2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 - 8,40 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,61 - 8,65 (1H, m), 10,85 (1/2H, s a), 10,96 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 201:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 200 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 7,02 - 7,08 (1H, m), 7,09 - 7,17 (3H, m), 7,11 (1/2H, s), 7,34 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,36 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,42 (1/2H, s), 7,43 (1/2H, s), 7,74 (1/2H, s), 8,01 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,58 (1/2H, dd, J = 2,7,1,6 Hz), 8,60 (1/2H, dd, J = 2,7,1,6 Hz), 8,67 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,68 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 9,59 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 9,62 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 10,47 (1/2H, s a), 10,61 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 202:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Se añadieron 3,9 mg de 1H-pirazol-3-carboxaldehído a una solución en dimetilformamida (0.5 ml) de 15 mg de 4-(2-fluoro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 200, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 30 minutes. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,20 (3H, s), 6,94 - 6,99 (1H, m), 7,01 - 7,15 (4H, m), 7,25 - 7,65 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,9,2,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 203:

197

172

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

4,3 mg de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, 6.0 mg de hidroxibenzotriazol y 8,5 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en dimetilformamida (0,5 ml) de 15 mg de 4-(2-fluoro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 200, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 3 mg de ácido p-toluenosulfónico se añadió al residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 120°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,19 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,94 - 7,00 (1H, m), 6,99 (1/2H, s a), 7,00 - 7,14 (4H, m), 7,26 - 7,33 (1H, m), 7,30 (1/2H, s a), 7,40 (1/2H, s a), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1/2H, s a), 7,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 480 [M+H]

Ejemplo 204:

5-(2-Cloro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-(2-clorofenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-clorofenol.

(Etapa 2) Producción de 5-(2-cloro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

Se añadieron 0,26 ml de solución en metanol 1 M de anilina y piridina-2-carboxaldehído (1/1) se añadió a una solución en metanol (1 ml) de 35 mg de 4-(2-clorofenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 60°C. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

172

173

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,17 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,26 - 7,66 (4H, m), 7,66 - 7,80 (1H, s a), 7,90 - 8,08 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 205:

5-(2-Cloro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

15 mg de pirazin-2-imidato de metilo (éster metílico del ácido pirazina-2-carboximídico) y 0,0065 ml de ácido metanosulfónico se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (0,5 ml) de 38 mg de 4-(2-cloro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 204 (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a 120°C durante 20 minutes. El líquido de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6,2,3 Hz), 7,60 - 7,82 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 206:

5-(2-Trifluorometil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-trifluorometilfenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,17 (3H, s), 6,93 - 6,98 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 - 7,81 (6H, m), 7,96 - 8,05 (2H, m), 8,24 - 8,39 (2H, m), 8,73 - 8,87 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 207:

5-(2-Trifluorometil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-trifluorometil-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 206, y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,17 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6,2,3 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,44 - 7,60 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 - 7,86 (1H, m),

173

174

8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,50 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 528 [M+H]

Ejemplo 208:

5-(3-Trifluorometil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 3-trifluorometilfenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 7,00 - 7,15 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 - 7,55 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,76 (1H, s a), 7,99 - 8,04 (2H, m), 8,30 - 8,35 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 209:

5-(4-Trifluorometil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 4-trifluorometilfenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 - 7,77 (4H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 - 8,04 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,78 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 210:

5-(2-Difluorometil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-difluorometilfenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,17 (3H, s), 6,70 (1H, t, J = 55,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 - 7,46 (2H, m), 7,50 - 7,59 (3H, m), 7,59 - 7,82 (1H, m), 7,98 - 8,04 (2H, m), 8,26 - 8,35 (2H, m), 8,76 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 211:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-

179

nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-fluoro-piridin-3-ol producido de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal de Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 42, No. 12, p. 2251 - 2259.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 7,11 - 7,17 (1H, m), 7,22 (1/2H, s), 7,29 - 7,36 (2H, m), 7,29 - 7,36 (1/2H, m), 7,40 - 7,43 (1H, s), 7,53 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,88 - 7,93 (1H, m), 7,93 - 7,96 (1H, m), 7,99 - 8,03 (1H, m), 8,36 - 8,41 (2H, m), 8,65 - 8,67 (1H, m), 10,78 (1/2H, s a), 10,82 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 212:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 211 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 7,14 - 7,19 (1H, m), 7,23 (1/2H, s), 7,26 - 7,40 (2H, m), 7,46 (1/2H, s), 7,54 (1/2H, s), 7,56 (1/2H, s), 7,96 - 8,00 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,6,3,9 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 2,7,1,6 Hz), 8,62 (1H, ddd, J = 4,7,2,7,1,6 Hz), 8,69 - 8,71 (1H, m), 9,62 (1H, dd, J = 6,3,1,6 Hz), 10,48 (1/2H, s a), 10,56 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 213:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 202 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 211 y 1H-pirazol-3-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 7,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 - 7,19 (1H, m), 7,19 - 7,49 (4H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,88 - 7,96 (1H, m), 7,96 - 8,03 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 467 [M+H]

Ejemplo 214:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 211 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,20 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 - 7,16 (1H, m), 7,19 (1/2H, s a), 7,26 - 7,33 (2H, m), 7,35 (1/2H, s a), 7,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1/2H, s a), 7,67 (1/2H, s a), 7,91 - 7,94 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,13 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 215:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 2-difluorometoxi-piridin-3-ol obtenido en el Ejemplo de referencia 2.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3,22 (3H, s), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,29 - 7,86 (6H, m), 7,95 - 8,07 (3H, m), 8,33 - 8,35 (1H, m), 8,45 - 8,48 (1H, m), 8,77 (1H, s),

IEP-EM (m/e): 526 [M+H]

Ejemplo 216:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 215 y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3,20 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 7,8,4,9 Hz), 7,30 - 7,90 (4H, m), 7,62 (1H, t, J = 72,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,76 - 8,83 (2H, m), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 217:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 215 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3,22 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16 - 7,82 (6H, m), 7,90 - 7,99 (3H, m), 8,42 - 8,45 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 218:

5-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-5-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-fenilamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario

pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 196 (etapa 3) y 1-oxi-piridin-3-ol.

(Etapa 2) Producción de 4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-5-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-fenilamina:

0,90 ml de trimetilsililnitrilo y 0,90 ml de trietilamina se añadieron a una solución en acetonitrilo (6 ml) de 216 mg de 4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-5-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche con calentamiento a reflujo. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadió e ello 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora con calentamiento a reflujo. El líquido de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 30/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 5-(2-cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 5) y (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-5-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-fenilamina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,22 (3/2H, s), 3,23 (3/2H, s), 7,18 - 7,23 (2H, m), 7,40 - 7,48 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,76 - 7,78 (1H, m), 7,91 - 7,95 (1H, m), 8,03 - 8,06 (1H, m), 8,20 - 8,23 (1H, m), 8,36 - 8,44 (2H, m), 8,58 - 8,67 (1H, m), 11,04 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 219:

5-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-cianopiridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 218 (etapa 3) y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,23 (3/2H, s), 3,24 (3/2H, s), 7,21 - 7,26 (2H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,80 (1/2H, s), 7,82 (1/2H, s), 8,04 (1/2H, s), 8,06 (1/2H, s), 8,19 - 8,21 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J = 4,5,1,2 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 3,9,2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,65 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,99 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 486 [M+H]

Ejemplo 220:

5-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 202 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un

procedimiento ordinario pero usando 4-(2-cianopiridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 218 (etapa 3) y 1H-pirazol-3-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,22 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,16 - 7,25 (2H, m), 7,40 - 7,48 (2H, m), 7,71 - 7,74 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,00 - 8,03 (1H, m), 8,16 - 8,21 (1H, m), 8,38 - 8,41 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 474 [M+H]

Ejemplo 221:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 3-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-fenilamina:

10,9 g de 5-cloro-2-etanosulfonil-piridina y 1,6 g de carbonato de cesio se añadieron a una solución en dimetilformamida (150 ml) de 10.0 g de (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 196 (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/9) obteniendo un producto bruto. El producto bruto resultante se disolvió en ácido clorhídrico 4 N/dioxano, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/9) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina:

Se añadieron 3,8 g de nitrato de potasio se añadió a una solución en ácido trifluoroacético (100 ml) de 10.5 g de 3-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

60 mg de 2-hidroxi-benzonitrilo y 70 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (3 ml) de 150 mg de 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, y el depósito se recogió mediante filtración obteniendo un producto bruto. 10 mg de níquel de Raney desarrollado y 0,12 ml de monohidrato de hidrazina se añadieron a una solución en metanol (5 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. Se retiró el catalizador

mediante filtración, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo 160 mg de un producto bruto. Se añadieron 0,20 ml de solución en metanol 1 M de anilina y piridina-2-carboxaldehído (1/1) a una solución en metanol (3 ml) de 35 mg del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 80°C. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,60 - 7,90 (3H, m), 7,99 - 8,04 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,77 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 498 [M+H]

Ejemplo 222:

5-(2-Ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 3) y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,58 (1H,td, J = 7,6,1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 - 7,90 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,82 (1H, dd, J = 2,0,1,2 Hz), 9,54 (1H, d,=1,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 223:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2-fluoro-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,18 - 1,24 (3H, m), 3,02 - 3,41 (2H, m), 6,96 - 7,40 (5H, m), 7,46 - 7,77 (3H, m), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 - 8,42 (1H, m), 8,73 - 8,78 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 224:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-

diamina obtenida en el Ejemplo 223 y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 3,1,8,6 Hz), 7,00 - 7,80 (6H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,72 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,49 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 225:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 202 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 223 y 1H-pirazol-3-carboxaldehído.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,30 - 3,42 (2H, m), 6,88 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,99 - 7,04 (1H, m), 7,06 - 7,20 (3H, m), 7,22 - 7,43 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 7,8,3,1 Hz), 7,56 - 7,68 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 480 [M+H]

Ejemplo 226:

5-(2,3-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2,3-difluoro-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,69 - 6,75 (1H, m), 6,91 - 7,02 (2H, m), 7,20 (1/2H, s), 7,26 - 7,34 (1H, m), 7,36 - 7,47 (1H, m), 7,41 (1/2H, s), 7,53 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,86 - 7,92 (1H, m), 8,00 (1/2H, d, J = 8,7 Hz), 8,01 (1/2H, d, J = 8,7 Hz), 8,36 - 8,41 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,63 - 8,67 (1H, m), 10,75 (1/2H, s a), 10,80 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 227:

5-(2,3-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,3-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 226 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 6,72 - 6,78 (1H, m), 6,92 - 7,05 (2H, m), 7,22 (1/2H, s), 7,33 (1/2H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,34 (1/2H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,45 (1/2H, s), 7,53 (1/2H, s), 7,75 (1/2H, s), 01 (1/2H, d, J = 8,8 Hz), 02 (1/2H, d, J = 8,8 Hz), 43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 60 (1/2H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 62 (1/2H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 69 (1/2H, d, J = 2,5 Hz),

70 (1/2H, d, J = 2,5 Hz), 61 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 63 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), ,52 (1/2H, s a), 10,62 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 228:

5-(2,3-Difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,3-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 226 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,97 (2H, s), 3,98 (1H, s), 6,65- 6,75 (1/3H, m), 6,87 (1/2H, s a), 6,89 - 7,01 (3H, m), 7,10 - 7,19 (1H, m), 7,26 - 7,38 (1H, m), 7,30 (1/2H, s), 7,45 (2/3H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1/3H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 - 7,53 (1/6H, m), 7,62 - 7,67 (1/2H, m), 7,95- 8,05 (1H, m), 8,39 (1/3H, d, J = 2,5 Hz), 8,54 (2/3H, d, J = 2,5 Hz), 10,00 - 10,25 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 512 [M+H]

Ejemplo 229:

5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 2,4-difluoro-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 6,81 - 6,95 (2H, m), 6,95 - 7,05 (1H, m), 7,06 (1/2H, s), 7,33 (1/2H, s), 7,32 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,34 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,40 (1/2H, s), 7,70 (1/2H, s), 7,86 - 7,91 (1H, m), 8,00 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 - 8,39 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,62 - 8,67 (1H, m), 10,67 (1/2H, s a), 10,76 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 230:

5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,4-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 229 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 6,82 - 6,95 (2H, m), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,08 (1/2H, s), 7,34 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,35 (1/2H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,38 (1/2H, s), 7,44 (1/2H, s), 7,74 (1/2H, s), 8,02 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1/2H, d, J = 8,6 Hz),

182

8,46 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,47 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,58 (1/2H, dd, J = 2,7,1,6 Hz), 8,60 (1/2H, dd, J = 2,7,1,6 Hz), 8,67 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,68 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 9,59 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 9,61 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 10,54 (1/2H, s a), 10,69 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 231:

5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,4-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 229 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,98 (3H, s), 6,78 - 6,85 (1H, m), 6,85 - 6,93 (1H, m), 6,93- 6,98 (1H, m), 6,93- 6,98 (1/2H, m), 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02 (1/2H, s a), 7,26 - 7,34 (1H, m), 7,36 (1/2H, s a), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1/2H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,19 (1/2H, s a), 10,29 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 512 [M+H]

Ejemplo 232:

5-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2,5-difluoro-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,76 - 6,89 (2H, m), 7,15 - 7,24 (1H, m), 7,49 - 7,55 (3H, m), 7,71 (1H, s), 8,01 (1H,td, J = 7,4,2,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 233:

5-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-1-oxido-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Se añadieron 7,5 mg de ácido m-cloroperbenzoico se añadió a una solución en cloroformo (1,5 ml) de 7,5 mg de 5-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenida en el Ejemplo 232, y el líquido de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360 -CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

182

183

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,78 - 6,90 (2H, m), 7,20 (1H, td, J = 9,8,5,1 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 6,6,3,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,62 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,78 (1H, s),8,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 525 [M+H]

Ejemplo 234:

5-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,5-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 232 y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,38 (2H, c, J = 6,9 Hz), 6,76 - 6,91 (2H, m), 7,16 - 7,24 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 7,4,4,3 Hz), 7,74 (1H, s),8,04 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,80 (1H, dd, J = 2,3,1,8 Hz), 9,51 (1H, d, J = 1,8 Hz)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 235:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2,6 - difluoro-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 6,68 - 6,75 (1/2H, m), 6,90 - 7,00 (2H, m), 7,12 - 7,26 (1H, m), 7,26 - 7,53 (3H, m), 7,68 - 7,72 (1/2H, m), 7,84 - 7,92 (1H, m), 7,98 - 8,04 (1H, m), 8,31 - 8,39 (1H, m), 8,41 (1/2H, d, J = 2,3 Hz), 8,56 (1/2H, d, J = 2,3 Hz), 8,56 - 8,63 (1H, m), 10,59 - 10,88 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 236:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 235 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1/2H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,40 (1/2H, c, J = 7,4 Hz), 6,73 - 6,78 (1/2H, m), 6,93 - 7,04 (2H, m), 6,93 - 7,04 (1/2H, m), 7,14 - 7,20 (1/2H, m), 7,22 (1/4H, s), 7,31 - 7,42 (1H, m), 7,44 (1/4H, s), 7,45 (1/4H, s), 7,53 (1/4H, s), 7,74 (1/4H, s), 7,75 (1/4H, s), 8,00 - 8,05 (1H, m), 8,43 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,56 (1/4H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 8,57 (1/2H, d, J

783

184

= 2,7 Hz), 8,59 (1/4H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 8,60 (1/4H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 8,61 (1/4H, dd, J = 2,5,1,6 Hz), 8,66 (1/4H, d, J = 2,5 Hz), 8,67 (1/4H, d, J = 2,5 Hz), 8,68 (1/4H, d, J = 2,5 Hz), 8,69 (1/4H, d, J = 2,5 Hz), 9,56 (1/4H, d, J = 1,6 Hz), 9,60 (1/4H, d, J = 1,6 Hz), 9,61 (1/4H, d, J = 1,6 Hz), 9,63 (1/4H, d, J = 1,6 Hz), 10,36 (1/4H, s a), 10,48 (1/4H, s a), 10,51 (1/4H, s a), 10,57 (1/4H, s a)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 237:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo 235 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,96 (3H, s), 6,87 (1/2H, s a), 6,93 - 7,00 (3H, m), 7,10 - 7,17 (1H, m), 7,18 (1/2H, s), 7,30 (1/2H, s), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,63 (1/2H, s a), 7,98 - 8,03 (1H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,18 (1/2H, s a), 10,35 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 512 [M+H]

Ejemplo 238:

5-(2-Trifluorometoxi-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4), (etapa 5) y Ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2-trifluorometoxi-fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 y 3,37 (total 2H, cada q, J = 7,4 Hz), 6,95 - 7,00 (1H, m), 7,12 - 7,46 (5H, m), 7,50 y 7,76 (total 1H, cada s), 7,98 y 8,00 (total 1H, cada d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,59 - 8,62 (1H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,61 y 9,63 (total 1H, cada d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 558 [M+H]

Ejemplo 239:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el Ejemplo 221 (etapa 2) y 2-fluoro-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,11 - 7,16 (1H, m), 7,24 (1/2H, s), 7,26 - 7,35 (2H, m), 7,41 - 7,45 (1H, m), 7,43 (1/2H, s), 7,55 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,88 - 7,94 (2H, m), 7,99 - 8,03 (1H, m), 8,38 - 8,41 (2H, m), 8,65 - 8,67 (1H, m), 10,94 (1/2H, s a), 10,98 (1/2H, s a)

184

185

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 240:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 239, y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 7,13 - 7,24 (1H,m), 7,24 (1/2H,s), 7,26 - 7,39 (2H,m), 7,47 (1/2H,s), 7,56 (1/2H,s), 7,77 (1/2H,s), 7,95 - 8,05 (2H,m), 8,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,62 (1/2H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,63 (1/2H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,70 (1/2H, d, J = 2,4 Hz), 8,71 (1/2H, d, J = 2,4 Hz), 9,62 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 9,63 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 10,45 (1/2H, s a), 10,51 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 241:

5-(2-Fluoropiridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 202 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 239, y 1H-pirazol-3-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,08 - 7,13 (1H,m), 7,20 (1/2H, s a), 7,24 - 7,30 (2H,m), 7,34 (1/2H, s a), 7,52 (1/2H, s a), 7,65 (1/2H, s a), 7,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 - 7,92 (1H,m), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 242:

5-(2-Cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 2-cloro-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,14 - 7,20 (2H,m), 7,28 (1/2H,s), 7,20 - 7,31 (1H,m), 7,40 - 7,46 (1H,m), 7,46 (1/2H,s), 7,60 (1/2H,s), 7,76 (1/2H,s), 7,88 - 7,93 (1H,m), 8,00 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 - 8,16 (1H,m), 8,31 - 8,35 (1H,m), 8,38 - 8,42 (1H,m), 8,64 - 8,68 (1H,m), 10,82 - 10,95 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 243:

5-(2-Cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

185

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-cloropiridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 242 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,18 - 7,24 (2H,m), 7,30 (1/2H,s), 7,31 (1/2H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,32 (1/2H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,51 (1/2H,s), 7,61 (1/2H,s), 7,81 (1/2H,s), 8,02 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 - 8,20 (1H,m), 8,35 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,36 (1/2H, d, J = 2,7 Hz), 8,63 (1/2H, dd, J = 2,3, 1,6 Hz), 8,64 (1/2H, dd, J = 2,3,1,6 Hz), 8,72 (1/2H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1/2H, d, J = 2,3 Hz), 9,64 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 9,65 (1/2H, d, J = 1,6 Hz), 10,60 (1/2H, s a), 10,68 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 244:

5-(2-Cloropiridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-cloropiridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 242 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,01 (3H,s), 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 - 7,17 (2H,m), 7,26 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,39 (1/2H, s a), 7,48 (1/2H, s a), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1/2H, s a), 7,69 (1/2H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 - 8,15 (1H,m), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,28 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 245:

5-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 218 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 1-oxi-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,12-7,26 (3H,m), 7,38 - 7,45 (2H,m), 7,45 (1/2H,s), 7,46 (1/2H,s), 7,75 (1H,s), 7,89 - 7,94 (1H,m), 7,99 - 8,05 (1H,m), 8,22 - 8,26 (1H,m), 8,39 - 8,43 (1H,m), 8,67 - 8,70 (1H,m), 10,88 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 246:

5-(2-Cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo

procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-cianopiridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 245 y ácido pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3/2H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (3/2H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, c, J = 7,4 Hz), 7,19 - 7,26 (2H,m), 7,42 - 7,47 (1H,m), 7,53 (1/2H,s), 7,54 (1/2H,s), 7,80 (1/2H,s), 7,81 (1/2H,s), 8,04 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1/2H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 - 8,25 (1H,m), 8,40 - 8,43 (1H,m), 8,64 - 8,66 (1H,m), 8,73 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,65 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,87 (1/2H, s a), 10,90 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 500 [M-H]

Ejemplo 247:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 2-difluorometoxi-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,18 - 7,25 (1H,m), 7,31 - 7,87 (6H,m), 7,94 - 8,07 (3H,m), 8,32 - 8,36 (1H,m), 8,46 - 8,49 (1H,m), 8,77 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 540 [M+H]

Ejemplo 248:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 247 y pirazin-2-imidato de metilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,07 - 7,11 (1H,m), 7,17 y 7,76 (total 1H, cada s), 7,29 - 7,34 (2H,m), 7,37 (1H, t, J = 72,8 Hz), 7,46 (1H,s), 7,96 - 8,03 (2H,m), 8,43 (1H,s), 8,60 y 8,62 (total 1H, cada s), 8,69 (1H,s), 9,60 y 9,63 (total 1H, cada d, J = 1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 541 [M+H]

Ejemplo 249:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 247 y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico.

188

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,00 (3H,s), 6,88 (1H,d,J = 2,3 Hz), 7,19 (1H, s a), 7,26 - 7,75 (4H,m), 7,63 (1H, t, J = 72,4 Hz), 7,90 - 7,99 (3H,m), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 543 [M+H]

Ejemplo 250:

6-Benciloxi-5-(2-fluorofenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-benciloxi-3-fluoroanilina:

2,.91 ml de monohidrato de hidrazina y aproximadamente 1 g de catalizador de níquel de Raney desarrollado se añadieron a una solución en metanol (60 ml) de 4,94 g de 4-benciloxi-3-fluoronitrobenceno, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de N-(4-benciloxi-3-fluorofenil)pirazinacarboxamida:

2,59 g de ácido pirazina-2-carboxílico y 4,73 g de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)- 3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en piridina (60 ml) de 4,13 g de 4-benciloxi-3- fluoroanilina, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la piridina aparte a presión reducida, y después se añadió agua a ello. El depósito resultante se recogió mediante filtración obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

(Etapa 3) Producción de N-(4-benciloxi-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazinacarboxamida:

40 ml de ácido trifluoroacético y 1,99 g de nitrato de potasio se añadieron a una suspensión en cloroformo (40 ml) de 5,80 g de N-(4-benciloxi-3-fluorofenil)pirazinacarboxamida, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y bicarbonato sódico acuoso saturado se añadió a ello. El sólido resultante se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 4) Producción de N-(4-benciloxi-5-(2-fluorofenoxi)-2-nitrofenil)pirazinacarboxamida:

0,54 ml de 2-fluorofenol y 2,53 g de carbonato de potasio se añadieron a una solución en dimetilformamida (16 ml) de 2,14 g de N-(4-benciloxi-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazinacarboxamida, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas, y después se añadió agua a ello. El depósito resultante se recogió mediante filtración obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de 5-benciloxi-6-(2-fluorofenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol:

3.72 g de cloruro de estaño tin (II) dihidrato se añadió a una suspensión en dimetilformamida (16 ml) de 1,52 g de N-(4-benciloxi-5-(2-fluorofenoxi)-2-nitrofenil)pirazinacarboxamida, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a 80°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonado sódico acuoso saturado, agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de

188

magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 5,15 y 5,17 (total 2H, cada s), 6,78 - 6,93 (1H,m), 7,06 - 7,40 (9H,m), 7,54 y 7,57 (total 1H, cada s), 8,73 y 8,74 (total 1H, cada s), 8,76 - 8,79 (1H,m), 9,43 y 9,44 (total 1H, cada d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 413 [M+H]

Ejemplo 251:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-ciano-pyrimidin-5-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-(2-fluorofenoxi)-6-hidroxi-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 500 mg de catalizador de hidróxido de paladio al 20 % - a una suspensión de 697 mg de 5-benciloxi-6-(2-fluorofenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 250, in 10 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-ciano-piridin-5-iloxi)-1H-bencimidazol:

7,0 mg de 5-bromo-2-ciano-pirimidina y 15 mg de carbonato de cesio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (0,5 ml) de 7,0 mg de 5-(2-fluorofenoxi)-6-hidroxi-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en la etapa 1, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase inversa : agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. La fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonado sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título un sólido incoloro.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,01 - 7,58 (5H,m), 7,64-7,82 (1H,m), 8,52 (2H,s), 8,67 (1H,s), 8,74 (1H,s), 9,44 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 426 [M+H]

Ejemplo 252:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-fluorofenoxi)-6-hidroxi-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 251 (etapa 1) y 5-bromo-2-cianopiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,01 - 7,30 (5H,m), 7,42 (1H, dd, J = 8,6,3,1 Hz), 7,55 - 7,77 (1H,m), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,71 (1H,s), 8,77 (1H,s), 9,47 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 253:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

16 mg de 5-bromo-2-trifluorometil-piridina, 50 mg de carbonato de cesio y 10 mg de óxido de cobre (II) se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (1 ml) de 21 mg de 5-(2-fluorofenoxi)-6-hidroxi-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 251 (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a 130°C durante 5 horas. El depósiro se separó mediante filtración, y the solución se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (by YMC), fase inversa : agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. La fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonado sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 6,70 - 7,84 (6H,m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8 Hz,2,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,73 (1H,s), 8,80 (1H,s), 9,49 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 254:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-4-fluoro-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 2,3-difluoro-1-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-4-nitro-benceno:

112 mg de 6-metanosulfonil-piridin-3-ol y 100 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (3 ml) de 135 mg de 2,3,4-trifluoro-nitrobenceno, y el líquido de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de N-2,3-difluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-6-nitro-fenil)pirazinacarboxamida:

0,22 ml de monohidrato de hidrazina y aproximadamente 0,01 g de níquel de Raney desarrollado se añadieron a una solución en metanol (3 ml) de 22 mg de 2,3-difluoro-1-(6-metanosulfonil-piridin-3- iloxi)-4-nitro-benceno, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 12 mg de ácido pirazina-2-carboxílico y 25 mg de monoclorhidrato de 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en piridina (1 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina

saturada en orden, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 0.1 ml de ácido nítrico fumante se añadió a una solución en ácido trifluoroacético (2 ml) del producto bruto, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a 45°C. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de 5-(2,6-difluoro-fenoxi)-4-fluoro-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

8 mg de 2,6-difluorofenol y 8 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (0,5 ml) de 8,6 mg de N-(2,3-difluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-6-nitro-fenil)pirazinacarboxamida, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 15 minutos. 75 mg de cloruro de estaño (II) dihidrato se añadió a ello, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a 90°C. Adicionalmente, se añadieron 3 mg de ácido p-toluenosulfónico a ello, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. El depósito se recogió mediante filtración, y se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (by YMC), fase inversa: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonado sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H,s), 6,93 - 6,99 (2H,m), 7,01 - 7,10 (1H,m), 7,30 - 7,45 (1H,m), 7,47 - 7,51 (1H,m), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,80 (1H,s), 9,56 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 514 [M+H]

Ejemplo 255:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-7-fluoro-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(etapa 1) Producción de 2,3-difluoro-1-(2,6-difluoro-fenoxi)-4-nitro-benceno:

470 mg de 2,6-difluoro-fenol y 1,5 g de bromuro de tetrabutilammonium se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinona (13 ml) de 500 mg de 2,3,4-trifluoro-nitrobenceno, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a 130°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 4/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 5-(2,6-difluoro-fenoxi)-7-fluoro-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo

procedimiento que en el ejemplo 254 (etapa 2), (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,3-difluoro-1-(2,6-difluoro-fenoxi)-4-nitro-benceno y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol obtenido en el ejemplo de referencia 4 en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,91 - 6,96 (1H,m), 7,14 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,27 - 7,34 (1H,m), 7,48 - 7,54 (1H,m), 7,63 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,99 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 - 8,37 (1H,m), 8,59 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,70 - 8,76 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 256:

5-(Piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14 y 2-hidroxipiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,09 (3H,s), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 - 7,07 (1H,m), 7,49 - 7,54 (1H,m), 7,55 (1H,s), 7,63 (1H,s), 7,71 - 7,77 (1H,m), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,98 - 8,03 (2H,m), 8,31 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,76 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 459 [M+H]

Ejemplo 257:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14 y 2- difluorometoxi-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,10 (3H,s), 7,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13-7,20 (1H,m), 7,33 - 7,70 (4H,m), 7,48 (1H, t, J = 72,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,01 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,77 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 525 [M+H]

Ejemplo 258:

5-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14 y 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,04 (3H,s), 3,56 (3H,s), 6,06 (1H,td, J = 7,0,2,7 Hz), 6,84 (1/2H, d, J = 7,4 Hz), 6,88 (1/2H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,05 - 7,15 (3H,m), 7,20 (1/2H,s), 7,28 (1/2H, d, J = 1,2 Hz), 7,38 (1H,

dd, J = 6,6,4,7 Hz), 7,46 (1/2H,s), 7,60 (1/2H,s), 7,80 - 7,90 (3H,m), 8,36 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 489 [M+H]

Ejemplo 259:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-fluoro-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

(Etapa 2) Producción de 5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 14 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina y 2-difluorometoxi-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,15 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 - 7,15 (1H,m), 7,30 - 7,70 (4H,m), 7,46 (1H, t, J = 72,9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,99 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,74 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 539 [M+H]

Ejemplo 260:

5-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 197 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(4-etanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2- diamina obtenida en el ejemplo 259 (etapa 2).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 y 1,28 (total 3H, cada t, J = 7,4 Hz) ,3,09 y 3,10 (total 2H, cada q, J = 7,4 Hz), 6,98 y 6,99 (total 2H, cada d, J = 9,0 Hz), 7,04-7,10 (1H,m), 7,23 y 7,42 (total 1H, cada s),7,25-7,30 (1H,m), 7,36 y 7,37 (total 1H, cada t, J = 73,0 Hz), 7,52 y 7,73 (total 1H, cada s), 7,80 y 7,81 (total 2H, cada d, J = 9,0 Hz), 7,90-7,96 (1H,m), 8,58-8,63 (1H,m), 8,68 y 8,69 (total 1H, cada d, J = 2,4 Hz), 9,61 y 9,63 (total 1H, cada d, J = 1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 540 [M+H]

Ejemplo 261:

5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 259 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-fluoro-5-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en

el ejemplo 259 (etapa 1) y 2,4-difluoro-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,19 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,89 - 6,95 (1H,m), 7,01 - 7,12 (2H,m), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 - 7,67 (3H,m), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,75 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 262:

4-(1-Metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-metil-1H-imidazol-2-tiol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,09 (6H,s), 3,87 (3H,s), 6,69 (1H,s), 6,74 (1H,s), 6,79 - 6,89 (2H,m), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 471 [M+H]

Ejemplo 263:

4-(Piridin-2-ilsulfanil)-6-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando piridina-2-tiol y 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,05 (3H,s), 3,09 (3H,s), 6,90 - 7,08 (4H,m), 7,30 - 7,65 (6H,m), 7,85 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 264:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol y 4-metanosulfonil-fenol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H,s), 6,25 (1H,s), 7,16 - 7,24 (3H,m), 7,49 - 7,54 (1H,m), 7,60 - 7,66 (1H,m), 7,70 - 7,78 (1H,m), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H,m), 8,40 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 265:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación

con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-metanosulfonil-fenol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,10 (3H,s), 3,63 (3H,s), 6,35 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,39 (1H,s), 7,06 (1H,s), 7,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 - 7,52 (1H,m), 7,53 (1H, dd, J = 6,8,1,6 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 - 8,00 (1H,m), 8,28 - 8,38 (1H,m), 8,71 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 489 [M+H]

Ejemplo 266:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol obtenido en el ejemplo de referencia 3, en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H,s), 6,39 (1H,s), 7,16 - 7,24 (2H,m), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 - 7,40 (1H,m), 7,54 - 7,58 (1H,m), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,79 (1H,s), 9,56 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 267:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 266.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,32 (3H,s), 6,47 (1H,s), 7,19 - 7,26 (3H,m), 7,34 - 7,42 (1H,m), 7,56 - 7,63 (2H,m), 8,05 - 8,11 (2H,m), 8,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 268:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol obtenido en el ejemplo de referencia 4, en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,38 (1H,s), 7,10 - 7,25 (3H,m), 7,32 - 7,40 (1H,m), 7,56 (1H, dd, J = 8,6,2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,79 (1H,s), 9,56 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 269:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196

196

(etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 268.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,44 (1H,s), 7,18 - 7,25 (3H,m), 7,32 - 7,41 (1H,m), 7,55 - 7,62 (2H,m), 8,03 - 8,09 (2H,m), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,81 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 270:

4-(2-Fluoro-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluoro-piridin-3-ol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 3,23 (3H,s), 6,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,8, 5,5 Hz), 7,59 - 7,61 (1H,m), 7,66-7,67 (1H,m), 7,84 - 7,85 (1H,m), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,70 - 8,74 (1H,m), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,15 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,86 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplos 271, 272:

4-(2-Fluoro-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol y 4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Los compuestos de los títulos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en los ejemplos 108-1 y 108-2 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluoro-piridin-3-ol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

4-(2-Fluoro-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H,s), 6,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 4,2, 2,1 Hz), 7,61 - 7,64 (2H,m), 7,67 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,84 - 7,85 (1H,m), 8,02 (1H,td, J = 7,8, 1,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 3,25 (3H,s), 6,61 - 6,62 (2H,m), 6,97 - 7,00 (2H,m), 7,63 - 7,67 (2H,m), 8,02 - 8,11 (4H,m), 8,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,7 Hz), 10,33 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 273:

4-(2-Fluoro-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluoro-piridin-3-ol y 4-metanosulfonil-fenol en orden.

196

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,13 (3H,s), 6,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 - 7,25 (2H,m), 7,35 - 7,39 (2H,m), 7,60 - 7,63 (1H,m), 7,77 - 7,82 (1H,m), 7,95 - 7,97 (2H,m), 8,00 - 8,09 (2H,m), 8,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 274:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-(4-etanosulfonil-fenoxi)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 (etapa 1) a (etapa 4) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-etanosulfonil-fenol en orden.

(Etapa 2) Producción de 4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 204 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-etanosulfonil-fenoxi)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en la (etapa 1).

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,65 (3H,s), 6,37 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,42 (1H,s), 7,09 (1H,s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,46 - 7,54 (1H,m), 7,55 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 - 8,02 (1H,m), 8,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,73 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 275:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-(propano-2-sulfonil)-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,27 - 3,38 (1H,m),3,65 (3H,s), 6,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,42 (1H,s), 7,10 (1H,s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 - 7,45 (1H,m), 7,47 - 7,54 (1H,m), 7,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 - 8,03 (1H,m), 8,30 - 8,40 (1H,m), 8,74 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 276:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 202 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-

198

(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 268 y 1H-pirazol-3-carboxaldehído.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,28 - 6,32 (1H,m), 7,09 (1H,s), 7,19 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H,s), 7,52 (1H, t, J = 4,5 Hz), 7,83 (1H,s), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 498 [M+H]

Ejemplo 277:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenol en orden.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 2,58 (6H,s), 3,48 (3H,s), 6,21 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,31 (1H,s), 6,91 (1H,s), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,5,5,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H,td, J = 7,8,1,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 518 [M+H]

Ejemplo 278:

4-(2-Cloro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 3-(2-cloro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 (etapa 1) a (etapa 4) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cloro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

(Etapa 2) Producción de 4-(2-cloro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-cloro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida (etapa 1).

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,39 (2H, c, J = 6,9 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 - 7,20 (1H,m), 7,28 - 7,31 (2H,m), 7,39 - 7,43 (1H,m), 7,57 (2H,td, J = 8,3,4,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,79 - 8,80 (1H,m), 9,58 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 279:

4-(2-Fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

198

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-fluoro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,40 (1H,s), 7,10 - 7,20 (1H,m), 7,28 - 7,34 (4H,m), 7,57 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,79 - 8,80 (1H,m), 9,56 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 280:

4-(2-Trifluorometil-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-trifluorometil-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,78 - 8,79 (1H,m), 9,54-9,55 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 542 [M+H]

Ejemplo 281:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-hidroxi-1-metil-1H-piridin-2-ona y 4-ciclopropanosulfonil-fenol en orden.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 1,01 - 1,15 (4H,m), 2,81 - 2,90 (1H,m), 3,51 (3H,s), 6,24 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,53 - 7,57 (1H,m), 7,63 (1H, dd, J = 6,8,1,8 Hz), 7,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,02 (1H,td, J = 7,8, 1,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 515 [M+H]

Ejemplo 282:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 268 y ácido 1H-1-metil-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,12 (3H,s), 6,61 (1H,s), 7,19 (1H,

d, J = 2,3 Hz), 7,22 (1H,s), 7,25 (2H, dd, J = 5,6,2,3 Hz), 7,37-7,43 (1H,m), 7,62 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,08 - 8,09 (1H,m), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 512 [M+H]

Ejemplo 283:

4-(3-Trifluorometil-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-trifluorometil-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,39 (1H,s),7,25 - 7,37 (5H,m), 7,57 (1H, dd, J = 4,3,2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,79 (1H,s), 9,56 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 542 [M+H]

Ejemplo 284:

4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-trifluorometil-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,80 (1H,s), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 - 7,64 (1H,m), 7,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,54 - 8,56 (1H,m), 8,70 - 8,73 (1H,m), 8,78 (1H,s), 9,50 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 542 [M+H]

Ejemplo 285:

4-(2,3-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,3-difluoro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,12 - 7,18 (4H,m), 7,60 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,6,0,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 2,7,1,4 Hz), 9,53 (1H, d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 286:

4-(2-Ciano-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-ciano-fenol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H,s), 6,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,37 (2H,m),

201

7,62 - 7,67 (3H,m), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 - 8,11 (2H,m), 8,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,82 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 484 [M+H]

Ejemplo 287:

4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,4-difluoro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,05 - 7,10 (2H,m), 7,37 - 7,39 (1H,m), 7,46 - 7,59 (3H,m), 7,98 - 8,02 (2H,m), 8,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 288:

4-(Piridin-2-ilsulfanil)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando piridina-2-tiol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,22 (3H,s), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 - 7,10 (1H,m), 7,34 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,37 - 7,41 (1H,m), 7,43 (1H, dd, J = 8,8,2,8 Hz), 7,52 (1H,td, J = 7,8,2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,88 (1H,td, J = 7,8, 1,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,9,1,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 289:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 119 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol, 6-etanosulfonil-piridin-3-ol y ácido pirazina-2-carboxílico en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 y 1,32 (total 3H, cada t, J = 7,4 Hz), 3,38 y 3,40 (total 2H, cada q, J = 7,4 Hz), 6,96 - 7,03 (2H,m), 7,10 - 7,20 (1H,m), 7,14 y 7,52 (total 1H, cada d, J = 6,0 Hz), 7,34 y 7,38 (total 1H, cada dd, J = 8,6,2,8 Hz), 8,03 y 8,06 (total 1H, cada d, J = 8,6 Hz), 8,48 y 8,52 (total 1H, cada d, J = 2,8 Hz), 8,55 - 8,72 (2H,m), 9,38 y 9,62 (total 1H, cada d, J = 1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 528 [M+H]

Ejemplo 290:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo

201

procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-4-fluoro-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2- diamina obtenida en el ejemplo 289.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,94 - 7,01 (2H,m), 7,04 - 7,50 (4H,m), 7,79 - 7,95 (1H,m), 7,99 - 8,07 (1H,m), 8,23 y 8,37 (total 1H, cada d, J = 7,0 Hz), 8,48 (1H,s), 8,60 - 8,68 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 291:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 203 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-4-fluoro-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2- diamina obtenida en el ejemplo 289 y ácido 1H-1-metil-pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,02 (3H,s), 6,94 (1H,s), 7,01 - 7,12 (2H,m), 7,14 - 7,23 (1H,m), 7,29 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H,s), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,50 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 530 [M+H]

Ejemplo 292:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 290 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H,s), 6,98 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 - 7,50 (4H,m), 7,80 - 7,93 (1H,m), 8,03 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,23 y 8,37 (total 1H, cada d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H,s), 8,61 y 8,67 (total 1H, cada s)

IEP-EM (m/e): 513 [M+H]

Ejemplo 293:

1-(2-(6-(4-(2-Hidroxi-ethil)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-bromofenetil-alcohol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,90 (10H,m), 3,00 - 4,45 (4H,m), 5,20 - 5,45 (1H,m), 6,80 - 7,70 (7H,m), 7,85 - 7,95 (1H,m), 8,20 - 8,45 (1H,m), 8,50 - 8,80 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 294:

1-(2-(6-(4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-

203

etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4-bromo-fenil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40 - 2.80 (10H,m), 3.50 - 3.95 (2H,m), 5.10 - 5.50 (1H,m), 6.90 - 7.60 (5H,m), 7.82 - 8.10 (3H,m), 8.35 - 8.45 (1H,m), 8.60 - 8.75 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 295:

1-(2-(6-(4-(2-Metil-oxazol-5-il)-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-bromo-fenil)-2-metil-oxazol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,66 - 2,66 (10H,m), 3,53 - 3,94 (2H,m), 5,21- 5,57 (1H,m), 6,93 - 7,92 (9H,m), 8,30 - 8,69 (2H,m), 10,61 - 10,97 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 480 [M+H]

Ejemplo 296:

2-Hidroxi-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-1-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,84 - 2,16 (3H,m), 2,24 - 2,43 (1H,m), 3,12 y 3,14 (total 3H, cada s), 3,49 - 4,24 (4H,m), 5,17 - 5,38 (1H,m), 7,20 - 7,58 (5H,m), 7,93 - 8,04 (3H,m), 8,26 - 8,30 (1H,m), 8,73 (1H,s)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplos 297, 298:

1-(2-(6-(6-Etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

1-(2-(6-(5-Cloro-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Los compuestos de los títulos se obtuvieron mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5- cloro-2-etanosulfonil-piridina.

1-(2-(6-(6-Etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 1,34 (3H,m), 1,44 - 2,41 (7H,m), 3,11 - 3,89 (4H,m), 5,05 - 5,47 (1H,m), 6,73 - 8,72 (9H,m), 10,89 - 11,47 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

1-(2-(6-(5-Cloro-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

204

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.51 - 2,33 (7H,m),3,41 - 3,90 (2H,m), 5,03 - 5,45 (1H,m),6,79 - 8,67 (9H,m), 10,80 - 11,00 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 434 [M+H]

Ejemplo 299:

5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A y enantiómero B

(Etapa 1) Producción de 2,2,2-trifluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

14,5 mg de ácido pirazina-2-carboxílico y 27,0 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida se añadieron en orden a una solución en piridina (1 ml) de 53 mg de 1-(2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona obtenida en el ejemplo 162 (etapa 6), y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con solución salina saturada, y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con cloruro amónico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1 ml de tolueno. 9,9 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato se añadió a ello, y el líquido de reacción se agitó a 120°C durante 6 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

(Etapa 2) Producción de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 55 mg de carbonato de potasio a una solución de 40 mg de 2,2,2-trifluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-il)-etanona en una mezcla de 1,6 ml de metanol y 0,4 ml de agua, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y cloruro amónico acuoso saturado se añadió al residuo, después se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol/amoníaco acuoso = 90/10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

(Etapa 3) Producción de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A y enantiómero B:

Se resolvieron ópticamente 7,2 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il- 1H-bencimidazol, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase inversa : hexano/etanol/dietilamina = 20/80/0.1, caudal: 10 ml/min), en un

204

205

enantiómero A (tiempo de retención: 21,5 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 25,3 min) cada en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo 300:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 164 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A obtenido en el ejemplo 299.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80-2,42 (7H,m), 3,00 - 3,09 (3H,m), 3,57 - 3,90 (2H,m), 5,10 - 5,43 (1H,m), 7,02 - 8,00 (6H,m), 8,57 - 8,73 (2H,m), 9,55 - 9,48 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 301:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 164 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 299.

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 302:

1-(2-(6-(6-(Propano-2-sulfonil)-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-cloro-2-(propano-2-sulfonil)-piridina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,11 - 1,40 (6H,m), 1,55 - 2,43 (7H,m), 3,54 - 3,89 (3H,m), 5,11 - 5,48 (1H,m), 6,67 - 8,72 (9H,m), 11,00 - 11,69 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

Ejemplo 303:

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-3-fenil-propan-1-one

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 3-fenil-propiónico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 3,10 (11H,m), 3,40 - 4,00 (2H,m), 4,90 - 5,30 (1H,m), 6,80 - 8,00 (13H,m),

205

206

8,30 - 8,50 (1H,m), 8,60 - 8,75 (1H,m), 10,50 - 11,20 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 567 [M+H]

Ejemplo 304:

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanotiona

Se añadieron 0,010 ml de ditioacetato de etilo a una solución en cloroformo (1 ml) de 20 mg de 5- (4- metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163, y el líquido de reacción se agitó toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (by Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 2,80 (7H,m), 3,00 - 3,20 (3H,m), 3,60 - 4,40 (2H,m), 5,30 - 5,50 (1H,m), 7,00 - 7,60 (5H,m), 7,80 - 8,00 (3H,m), 8,30 - 8,50 (1H,m), 8,60 - 8,75 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 305:

2-Fluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando fluoroacetato de sodio.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,40 (4H,m), 3,00 - 3,13 (3H,m), 3,51 - 4,00 (2H,m), 4,48 - 5,06 (2H,m), 5,18 -5,46 (1H,m), 7,02 - 7,69 (5H,m), 7,80 - 7,98 (3H,m), 8,34 - 8,44 (1H,m), 8,53 - 8,70 (1H,m), 10,82 - 11,12 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 306:

1-(2-(2-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 4-bromo-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina:

5,2 g de 4-metanosulfonil-fenol y 5,7 g de carbonato de potasio se añadieron en orden a una solución en N,N-dimetilformamida (50 ml) de 6.4 g de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenilamina, y el líquido de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. Se añadieron 200 ml de agua al líquido de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

(Etapa 2) Producción de 2-(4-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo:

7,9 g de ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico, 1,8 g de diclorobistrifenilfosfina paladio,

206

50 ml de solución de carbonato sódico acuoso saturado y 50 ml de agua se añadieron en orden a una solución en dimetoxietano (100 ml) de 10,3 g de 4-bromo-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar, el líquido de reacción se filtró a través de Celita, el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo:

20 ml de agua y 4 g de catalizador de platino al 5 % - carbono se añadieron a una solución en 2-propanol (200 ml) de 12 g de 2-(4-amino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t- butilo, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a de 50 kgf/cm^2 a 70°C durante 2 días. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón oscuro.

(Etapa 4) Producción de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol:

220 mg de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico y 260 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron en orden a una solución en piridina (10 ml) de 500 mg de 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 10 ml de ácido trifluoroacético, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con cloroformo, y después se hizo básico con bicarbonato sódico acuoso saturado añadido a ello. Después, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol/amoníaco acuoso = 50/1/0.1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 5) Producción de 1-(2-(2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

Se añadieron 0,050 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (2 ml) de 220 mg de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol, y el líquido de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol/amoníaco acuoso = 50/1/0,1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,40 (7H,m), 2,90 - 3,15 (3H,m), 3,50 - 3,90 (2H,m), 5,05 - 5,50 (1H,m), 6,80 - 7,80 (4H,m), 7,80 - 8,05 (3H,m), 8,20 - 8,35 (1H,m), 8,60 - 8,80 (1H,m), 10,50 - 11,05 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 555, 557 [M+H]

Ejemplo 307:

1-(2-(2-(6-Fluoro-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 306 (etapa 4), (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo y ácido 6-fluoro-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,70 - 2,40 (7H,m), 2,98 - 3,11 (3H,m), 3,57 - 3,90 (2H,m), 5,07 - 5,51 (1H,m), 6,81 - 8,32 (9H,m), 10,64 - 11,36 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 308:

1-(2-(2-piridin-2-il-6-(6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-bromo-2-trifluorometil-piridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,89 y 2,14 (total 3H, cada s), 1,90 - 2,20 (3H,m), 2,24 - 2,50 (1H,m), 3,63 - 3,99 (2H,m), 5,26 - 5,40 (1H,m), 7,34 - 7,63 (4H,m), 7,80 - 7,86 (1H,m), 7,94 - 8,02 (1H,m), 8,29 - 8,37 (1H,m), 8,58 - 8,59 (1H,m), 8,73 - 8,78 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 309:

1-(2-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A

(Etapa 1) Producción de 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A y enantiómero B:

2.2 g de 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 121 (etapa 8) se resolvió ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AS 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase inversa : hexano/etanol = 30/70, caudal: 15 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 11.43 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 16,32 min)

209

cada uno en forma de un sólido de color negro.

(Etapa 2) Producción de 1-(2-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 9) a (etapa 12) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A obtenido en el ejemplo 309 (etapa 1) y 5-cloro-2-metanosulfonil-piridina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,42 (7H,m), 3,16 - 3,27 (3H,m), 3,57 - 3,91 (2H,m), 5,14 - 5,34 (1H,m), 7,04 - 8,10 (6H,m), 8,31 - 8,70 (3H,m), 10,59 - 10,94 (1H,m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 310:

1-(2-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B

El compuesto de título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 309 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B obtenido en el ejemplo 309 (etapa 1).

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 311:

(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il-metanona

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163 y ácido piridina-2-carboxílico

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,45 (4H, m), 2,91 - 3,09 (3H, m), 3,71 - 4,30 (2H, m), 5,44 - 5,60 y 5,91 - 6,03 (total 1H, cada m), 6,77 - 7,93 (11H, m), 8,10 - 8,66 (3H, m), 10,82 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 540 [M+H]

Ejemplo 312:

(2-Fluoro-fenil)-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163 y ácido 2-fluorobenzoico.

209

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,51 (4H, m), 2,90 - 3,08 (3H, m), 3,40 - 4,08 (2H, m), 4,91 - 5,02 y 5,46 - 5,60 (total 1H,cada m), 6,55 - 8,69 (15H, m)

IEP-EM (m/e): 557 [M+H]

Ejemplo 313:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-isoxazol-3-il-1H-bencimidazol

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 189 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando isoxazol-3-carbaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,46 (4H, m), 1,87 y 2,16 (total 3H, cada s), 3,58 - 3,88 (2H, m), 5,13 - 5,17 y 5,52 - 5,55 (total 1H, cada m), 6,85 - 7,40 (7H, m), 8,56 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 407 [M+H]

Ejemplo 314:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 309 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B obtenido en el ejemplo 309 (etapa 1) y 2-ciano-5-bromo-piridina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,53 - 2,42 (7H, m), 3,40 - 3,50 (2H, m), 5,07 - 5,29 (1H, m), 7,00 - 7,94 (6H, m), 8,28 - 8,68 (3H, m), 11,00 - 11,52 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 315:

(2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-metil-carbamato de t-butilo

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163 y N-t-butoxicarbonil-glicina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 1,69 (16H, m), 2,76 - 3,12 (7H, m), 5,15 - 5,26 (1H, m), 7,00 - 7,44 (5H, m), 7,76 - 8,00 (4H, m), 8,28 - 8,40 (1H, m), 8,58 - 8,73 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 606 [M+H]

Ejemplo 316:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metilamino-etanona

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-metil-

carbamato de t-butilo obtenido en el ejemplo 315.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 1,97 (4H, m), 2,20 - 2,46 (3H, m), 2,94 - 3,08 (5H, m), 3,19 - 3,90 (2H, m), 5,15 - 5,43 (1H, m), 7,08 - 7,65 (5H, m), 7,87 - 7,94 (3H, m), 8,36 - 8,38 (1H, m), 8,64 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

Ejemplo 317:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo:

10,0 mg de 1H-pirazol-3-carboxaldehído se añadió a una solución en N,N-dimetilformamida (1 ml) de 49,0 mg de 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 306 (etapa 3), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 90°C. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente-aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color marrón.

(Etapa 2) Producción de 1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

49,2 mg de 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin- 1-carboxilato de t-butilo se disolvió en 1 ml de ácido clorhídrico 4 N - dioxano, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 0,012 ml de anhídrido acético a 2 ml de una soluciójn en piridina del residuo resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color marrón.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,53 - 2,38 (7H, m), 2,97 - 3,10 (3H, s), 3,39 - 3,99 (2H, m), 5,06 - 5,31 (1H, m), 6,80 - 8,04 (8H, m)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 318:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 306 (etapa 4), (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 306 (etapa 3) y ácido 1-metil-1H-

212

pirazol-3-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,70 - 2,37 (7H, m), 2,98 - 3,11 (3H, m), 3,52 - 4,02 (5H, m), 5,04 - 5,43 (1H, m), 6,74 - 7,67 (6H, m), 7,79 - 7,97 (2H, m), 10,38 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 480 [M+H]

Ejemplo 319:

1-(2-(2-(5-Fluoro-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 318 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-fluoro-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 2,85 - 3,20 (3H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,00 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 8,10 (7H, m), 8,20 - 8,60 (2H, m), 10,50 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 320:

(1-Amino-ciclopropil)-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,80 - 1,10 (4H, m), 1,88 - 2,17 (3H, m), 2,32 - 2,40 (1H, m), 3,12 (3H, s), 4,06 (2H, s a), 5,21 (1H, s a), 7,18 - 7,54 (5H, m), 7,91 - 7,99 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 518 [M+H]

Ejemplo 321:

5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto de título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 9) a (etapa 12) y Ejemplo 314 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(2-(4,5-diamino-2-benciloxi-fenil)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B obtenido en el ejemplo 309 (etapa 1) y pirazina-2-carboxaldehído.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,47 (7H, m), 3,60 - 3,92 (2H, m), 5,11 - 5,35 (1H, m), 7,00 - 7,77 (4H, m), 8,47 - 8,73 (3H, m), 9,52 - 9,68 (1H, m), 10,88 - 11,94 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 426 [M+H]

Ejemplo 322:

1-(2-(2-(5-Ciano-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo

212

213

procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-ciano-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,40 (7H, m), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 5,05 - 5,45 (1H, m), 6,90 - 7,80 (4H, m), 7,80 - 8,00 (2H, m), 8,05 - 8,20 (1H, m), 8,40 - 8,60 (1H, m), 8,80 - 9,00 (1H, m), 10,40 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 502 [M+H]

Ejemplo 323:

1-(2-(2-(4-Cloro-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)- etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 4-cloro-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,40 (7H, m), 3,00 - 3,13 (3H, m), 3,54 - 3,91 (2H, m), 5,10 - 5,44 (1H, m), 6,79 - 7,52 (5H, m), 7,64 - 7,97 (2H, m), 8,36 - 8,57 (2H, m), 10,75 - 11,24 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 324:

1-(2-(2-(5-Etoxi-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-etoxi-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,00 - 3,40 (10H, m), 3,60 - 4,00 (3H, m), 4,20 - 5,20 (4H, m), 5,80 - 6,40 (1H, m), 7,20 - 9,20 (9H, m), 11,50 - 12,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 521 [M+H]

Ejemplo 325:

Trans-1-(4-acetoxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3-buten-1-ol:

Se añadieron 0,65 ml de tetracloruro de titanio a una solución en cloroformo (12 ml) de 2,00 g de 4-nitro-2-fluoro-benzaldehído producido de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 6239152, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añadieron 2,4 ml de alil-trimetil-silano a ello, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color naranja.

(Etapa 2) Producción de N-(1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3-butenil)-acetamida:

0,29 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,63 ml de trietilamina se añadieron a una solución en

cloroformo (10 ml) de 480 mg de 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3-buten-1-ol, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El líquido de reacción se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Se añadieron 310 mg de azida de sodio a una solución en dimetilformamida (10 ml) del producto bruto, y el líquido de reacción se agitó a 45°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto en forma de una sustancia oleosa de color marrón. 1,0 g de trifenilfosfina y 2 ml de agua se añadieron a una solución en a tetrahidrofurano (10 ml) del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante 12 horas con calentamiento a reflujo. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al líquido de reacción, y se retiró la fase orgánica. La fase acuosa se hizo básica con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N añadida a ello. Esto se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo 380 mg de un producto bruto en forma de una sustancia oleosa de color marrón. 0,50 ml de trietilamina, 0,25 ml de anhídrido acético y 20 mg de 4-dimetilaminopiridina se añadieron a una solución en cloroformo (10 ml) de 380 mg del producto bruto, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidina:

1 ml de agua y 600 mg de yodo se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) de 200 mg de N-(1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-3-butenil)-acetamida, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, tiosulfato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 0.25 ml de trietilamina, 0,13 ml de anhídrido acético y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina se añadieron a una solución en cloroformo (5 ml) del producto bruto, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, se añadieron 20 mg de carbonato de potasio a una solución en metanol (5 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 30/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una mezcla de diastereómeros sólidos incolora.

(Etapa 4) Producción de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina:

Se añadieron 0,06 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (2 ml) de 140 mg de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una

noche a 50°C. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: acetato de etilo) obteniendo 150 mg de un producto. Se añadieron aproximadamente 50 mg de catalizador de níquel de Raney desarrollado Se añadió a una solución en metanol (3 ml) de 57 mg del producto, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Después, se retiró el catalizador mediante filtración, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. 30 mg de ácido piridina- 2-carboxílico y 50 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en piridina (2 ml) del residuo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de trans-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina y cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina:

Se añadieron 0,1 ml de ácido nítrico fumante una solución en ácido trifluoroacético (0,5 ml) de 36 mg de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo 30 mg de una mezcla de diastereómeros del compuesto de título en forma de un sólido de color blanco. La mezcla de diastereómeros resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) para separar la mezcla en los diastereóemros individuales de los compuestos del título, cada uno en forma de un sólido de color amarillo (valor de Rf: forma trans > forma cis.)

(Etapa 6) Producción de trans-1-(4-acetoxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

10 mg de 4-metanosulfonil-fenol y 20 mg de carbonato de cesio se añadieron a una solución en dimetilformamida (0.5 ml) de 21 mg de trans-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. 100 mg de cloruro de estaño (II) dihidrato se añadieron a ello, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 5 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,50 - 1,90 (3H, m), 2,10 - 2,53 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,60 - 3,90 (2H, m), 5,13 - 5,26 (2H, m), 7,03 - 7,65 (5H, m), 7,78 - 7,87 (3H, m), 8,10 - 8,18 (1H, m), 8,59 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 326:

Trans-1-(4-hidroxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Se añadieron 0,015 ml demetóxido de sodio al 25 % a una solución en metanol (2 ml) de 40 mg de trans-1-(4-acetoxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 325, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo - ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,48 - 2,80 (5H, m), 2,99-3,10 (3H, m), 3,48 - 4,10 (2H, m), 4,40 - 4,60 (1H, m), 5,25 - 5,50 (1H, m), 7,00 - 7,50 (5H, m), 7,75 - 8,00 (3H, m), 8,24 - 8,48 (1H, m), 8,48 - 8,70 (1H, m), 10,70 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 327:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Se añadieron 0,02 ml de tricloruro de bis(2-metoxietil)aminosulfato a una solución en cloroformo (1 ml) de 10 mg de trans-1-(4-hidroxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5- il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 326, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,92 (3Hx1/2, s), 2,22 (3Hx1/2, s), 2,22 - 2,80 (2H, m), 3,13 (3Hx1/2, s), 3,15 (3Hx1/2, s), 3,80 - 4,40 (2H, m), 5,20 - 5,5 un sólido de color blanco 2H, m), 7,20 - 7,80 (5H, m), 7,90 - 8,10 (3H, m), 8,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,74 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 328:

Cis-1-(4-acetoxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridina-2-carbonil)-amino)- fenil)-4-acetoxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 5).

217

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,40 - 1,90 (3H, m), 2,20 - 2,55 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,62-3,90 (2H, m), 5,12 - 5,28 (2H, m), 6,98 - 7,75 (5H, m), 7,78 - 7,88 (3H, m), 8,11 - 8,19 (1H, m), 8,60 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 329:

Cis-1-(4-hidroxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 326 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-(4-acetoxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5- il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 328.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,00 (3H, m), 2,04 - 2,75 (2H, m), 3,12 - 3,16 (3H, m), 3,40 - 4,00 (2H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 5,25 - 5,43 (1H, m), 7,18 - 7,42 (3H, m), 7,50 - 7,59 (1H, m), 7,62 - 7,77 (1H, m), 7,90 - 8,08 (3H, m), 8,24 - 8,32 (1H, m), 8,75 - 8,81 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 330:

Trans-1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 327 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-(4-hidroxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,70 - 2,73 (5H, m), 3,11 - 3,37 (3H, m), 3,62 - 4,51 (2H, m), 5,24 - 5,45 (2H, m), 7,13 - 7,76 (5H, m), 7,94 - 8,00 (3H, m), 8,28 - 8,33 (1H, m), 8,73 - 8,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 331:

1-(4-Oxo-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Se añadieron 0,003 ml de dimetilsulfóxido a una solución en cloroformo (1 ml) de 0,003 ml de cloruro de oxalilo a -50°C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Se añadió una solución en cloroformo (1 ml) de 6,7 mg de trans-1-(4-hidroxi-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 326 al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a -50°C durante 15 minutos. Se añadieron 0,.02 ml de trietilamina a ello, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y el líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El disolvente de la

217

fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,03 (3H, s), 2,68 (2H, s), 3,16 (3H, s), 4,09 - 4,22 (2H, m), 5,70 - 5,77 (1H, m), 7,05 - 7,80 (5H, m), 7,94 - 8,01 (3H, m), 8,24 - 8,32 (1H, m), 8,72 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 332:

1-(4,4-Difluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidina:

Se añadieron 0,035 ml de dimetilsulfóxido a una solución en cloroformo (3 ml) de 0,035 ml de cloruro de oxalilo a -50°C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Se añadió una solución en cloroformo (2 ml) de 40 mg de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 3) al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a -50°C durante 10 minutos. Se añadieron a ello 0,.10 ml de trietilamina, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después el líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y se añadieron 0,06 ml de tricloruro bis(2-metoxietil)aminosulfato Se añadió a una solución en cloroformo (1 ml) de el residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a 70°C. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 1-(4,4-difluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-acetil-2-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4,4-difluoro-pirrolidina obtenida en la (etapa 1).

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,03 (3Hx1/2, s), 2,05 (3Hx1/2, s), 2,50 - 2,63 (1H, m), 2,85 - 3,15 (1H, m), 3,14 (3Hx1/2, s), 3,15 (3Hx1/2, s), 3,95 - 4,25 (2H, m), 5,44 - 5,58 (1H, m), 7,22 - 7,29 (2H, m), 7,26 - 7,42 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,61 - 7,68 (1H, m), 7,94 - 8,04 (3H, m), 8,26 - 8,32 (1H, m), 8,72 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 513 [M+H]

Ejemplo 333:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A, y enantiómero B

219

45 mg de la cis-1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)- pirrolidin-1-il)-etanona racémica obtenida en el ejemplo 327 se resolvió ópticamente , usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/2-propanol = 30/70, caudal : 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 18 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 22 min) cada uno en forma de un sólido de color blanco.

Enantiómero A

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Enantiómero B

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 334:

Metil 6-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)-nicotinate

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando éster 5-metílico del ácido piridina-2,5-dicarboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,40 (7H, m), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,40 - 4,00 (2H, m), 3,99 (3H, s), 5,05 - 5,45 (1H, m), 6,80 - 7,80 (4H, m), 7,80 - 8,05 (2H, m), 8,35 - 8,60 (2H, m), 9,10 - 9,30 (1H, m), 10,60 - 11,30 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 335:

Ácido 6-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)-nicotínico

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 121 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)-nicotinato de metilo obtenido en el ejemplo 334.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,21 (3H, s), 3,60 - 4,00 (2H, m), 5,00 - 5,20 (1H, m), 6,90 - 7,60 (4H, m), 7,80 - 8,00 (2H, m), 8,30 - 8,60 (2H, m), 9,20 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 521 [M+H]

Ejemplo 336:

Dimetilamida del ácido 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-carboxílico

(Etapa 1) Producción de 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H- bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo:

Se añadieron 0,060 ml de trietilamina y 21 mg de cloruro de 4-nitrobenzoílo en orden a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 37 mg de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 163, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y

219

el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

(etapa 2) Producción de la dimetilamida del ácido 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico:

1 ml de dimetilamina (solución en 2,0 M tetrahidrofurano) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 20 mg de 2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-2,3-dihidro- 1H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en un tibo sellado a 100°C. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo - ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 1,92 (2H, m), 1,94 - 2,07 (1H, m), 2,33 - 2,42 (1H, m), 2,80 y 2,85 (total 6H, cada s a), 3,12 (3H, s), 3,52 - 3,58 (1H, m), 3,62 - 3,78 (1H, m), 5,19 - 5,26 (1H, m), 7,16 - 7,80 (5H, m), 7,91 - 7,99 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,73 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

Ejemplo 337:

1-(2-(2-(6-Hidroxi-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 6-hidroxi-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,75 - 2,47 (7H, m), 2,97 - 3,26 (4H, m), 3,44 - 3,96 (2H, m), 5,20 - 5,40 (1H, m), 6,60 - 8,05 (10H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 338:

1-(2-(6-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo:

1,6 g de ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-bórico, 200 mg de tetraquistrifenilfosfina paladio, 5 ml de solución de carbonato sódico acuoso saturado y 5 ml de agua se añadieron en orden a una solución en dimetoxietano (10 ml) de 1 g de 4-bromo-3-fluoro-fenilamina, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se filtró a través de Celita, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 2/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color marrón pálido.

(Etapa 2) Producción de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo:

5 ml de agua y 660 mg de catalizador de platino al 5 % - carbono se añadieron a una solución en 2-propanol (50 ml) de 2,2 g de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrol-1-carboxilato de t-butilo, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 50 kgf/cm^2 a 50°C durante 1 día. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de ácido piridina-2-carboxílico-(4-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-3-fluoro-fenil)-amida:

90 mg de ácido piridina-2-carboxílico y 190 mg de monoclorhoidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron en orden a una solución en piridina (2 ml) de 181 mg de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y se añadieron 2 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N - dioxano a 300 mg del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, y se hizo básico con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico añadido a ello, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y se añadieron 0,020 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (1 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 4) Producción de (4-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitro-fenil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico:

Se añadieron 94 mg de nitrato de potasio a una solución en ácido trifluoroacético (3 ml) de (4-(1- acetil-pirrolidin-2-il)-3-fluoro-fenil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, se diluyó con cloroformo, y se hizo básico con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y después se extrajo con cloroformo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo:

222

cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 5) Producción de 1-(2-(6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

20 mg de 4-fluoro-bencenotiol y se añadieron 30 mg de carbonato potásico en orden a una solución en N,N-dimetilformamida (1 ml) de 50 mg de (4-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitro-fenil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadieron 30 mg de cloruro de estaño (II) dihidrato al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,80 (1H, m), 6,90 - 7,10 (2H, m), 7,15 - 7,80 (5H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,30 - 8,45 (1H, m), 8,55 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 433 [M+H]

Ejemplo 339:

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metanosulfonil-bencenotiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,45 (7H, m), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,65 (1H, m), 7,10 - 8,25 (8H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m), 10,60 - 11,40 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 340:

N-(5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-acetamida

(Etapa 1) Producción de 1-(2-(6-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

53,5 mg de 5-bromo-2-nitro-piridina, 84,2 mg de carbonato de cesio y 25 mg de óxido de cobre (II) se añadieron a una solución en piridina (1 ml) de 55,0 mg de 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 121 (etapa 10), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en un tubo sellado a 120°C. Después de enfriar, se añadieron cloruro amónico acuoso saturado y solución salina saturada en orden al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y se añadieron 0,016 ml de hidrazina monohidrato y 20 mg de catalizador de níquel de Raney desarrollado a una solución en etanol (2 ml) del residuo resultante, y el

222

223

líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de N-(5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-acetamida:

Se añadieron 0,005 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (1 ml) de 13,7 mg de 1-(2- (6-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se evaporó aparte a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 1 ml de ácido trifluoroacético, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo - ácido trifluoroacético al 0,1 %] y mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,64 - 2,44 (10H, m), 3,57 - 3,91 (2H, m), 5,26 - 5,62 (1H, m), 6,76 - 8,74 (10H, m), 10,59 - 11,31 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 457 [M+H]

Ejemplo 341:

1-(2-(6-(6-Acetil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,66 - 2,42 (7H, m), 2,59 - 2,74 (3H, m), 3,51 - 3,90 (2H, m), 5,12 - 5,45 (1H, m), 6,85 - 8,10 (6H, m), 8,30 - 8,70 (3H, m), 10,86 - 11,24 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 442 [M+H]

Ejemplo 342:

2-(5-Bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A y enantiómero B

100 mg del 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol racémico obtenido en el ejemplo 306 se resolvió ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/isopropanol/dietilamina = 20/80/0,1, caudal : 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 24 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 27 min) cada uno en forma de una sustancia oleosa.

224

Ejemplo 343:

1-(2-(2-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A

Se añadieron 0,020 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (1 ml) de 43 mg de 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A obtenido en el ejemplo 342, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,40 (7H, m), 2,80 - 3,20 (3H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,05 - 5,45 (1H, m), 6,90 - 7,80 (5H, m), 7,80 - 8,00 (2H, m), 8,10 - 8,30 (1H, m), 8,60 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 555, 557 [M+H]

Ejemplo 344:

1-(2-(2-(5-Bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero B

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 343 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(5-bromo-piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 342.

Ejemplo 345:

1-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-(5-vinil-piridin-2-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 307 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-vinil-piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,40 (7H, m), 2,90 - 3,15 (3H, m), 3,50 - 3,90 (2H, m), 5,00 - 5,45 (1H, m), 5,48 (1H, dd, J = 5,6,11,2 Hz), 5,94 (1H, dd, J = 5,6,17,6 Hz), 6,70 - 6,85 (1H, m), 7,00 - 7,25 (2H, m), 7,25 - 7,80 (2H, m), 7,80 - 8,00 (3H, m), 8,30 - 8,40 (1H, m), 8,55 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 346:

1-(2-(6-(6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

Se añadieron 0,1 ml de metil litio (solución 1,0 M de dietil éter) a una solución en tetrahidrofurano (1,5 ml) de 15,0 mg de 1-(2-(6-(6-acetil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 341, a -78°C, y el líquido de reacción se agitó a -

224

78°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 7,5/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,46 - 1,63 (6H, m), 1,63 - 2,47 (7H, m), 2,87 - 2,99 y 3,34 - 3,91 (total 3H, cada m), 5,18 - 5,51 (1H, m) ,6,72 - 7,91 (6H, m), 8,17 - 8,68 (3H, m), 10,54 - 10,94 (1H,br)

IEP-EM (m/e): 458 [M+H]

Ejemplo 347:

(5-(6-(1-Acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-carbamato de etilo

Se añadieron 0,003 ml de cloroformiato de etilo a una solución en piridina (1 ml) de 14,4 mg de 1-(2-(6-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 340 (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 1 ml de ácido trifluoroacético, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %] y mediante cromatografía en columna de gel de sílice (agente de desarrollo: cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto de título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,14 - 1,51 (3H, m), 1,52 - 2,46 (7H, m), 2,78 - 2,93 y 3,51 - 3,88 (total 3H ,cada m), 4,16 - 4,26 (2H, m), 5,27 - 5,63 (1H, m), 6,80 - 8,69 (10H, m)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 348:

1-(2-(6-(6-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 153 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-bromo-2-ciano-piridina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,49 - 2,42 (7H, m), 2,54 - 2,71 (3H, m), 3,50 - 3,88 (2H, m), 5,04 - 5,48 (1H, m), 7,00 - 8,67 (10H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 349:

3-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propionitrilo

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo

225

225

226

procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido cianoacético.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,05 (4H, m), 3,05 - 3,25 (4H, m), 3,47 - 3,93 (3H, m), 5,19 - 5,41 (1H, m), 7,00 - 7,59 (5H, m), 7,82 - 7,99 (3H, m), 8,35 - 8,41 (1H, m), 8,62 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 502 [M+H]

Ejemplo 350:

Ciclopropil-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido ciclopropanecarboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,92 - 1,08 (4H, m), 1,60 - 1,66 (2H, m), 1,85 - 1,99 (2H, m), 2,20 - 2,38 (1H, m), 3,05 - 3,08 (3H, m), 3,63 - 4,00 (2H, m), 5,33 - 5,41 (1H, m), 7,12 - 7,44 (5H, m), 7,86 - 7,92 (3H, m), 8,40 - 8,44 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 351:

3,3,3-Trifluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 3,3,3-trifluoro-propiónico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,85 - 2,40 (4H, m), 2,90 - 3,27 (5H, m), 3,65 - 3,90 (2H, m), 5,15 - 5,43 (1H, m), 6,97 - 7,63 (5H, m), 7,84 - 7,96 (3H, m), 8,38 - 8,43 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 545 [M+H]

Ejemplo 352:

(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-(tetrahidrofurano-2-il)-metanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,85 - 2,33 (7H, m), 3,05 - 3,10 (3H, m), 3,63 - 4,08 (5H, m), 4,15 - 4,62 (1H, m), 5,33 - 5,62 (1H, m), 7,11 - 7,55 (5H, m), 7,84 - 7,95 (3H, m), 8,37 - 8,42 (1H, m), 8,60 - 8,67 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 533 [M+H]

Ejemplo 353:

N-(2-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-acetamida

22C

227

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 296 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido acetilamino-acético.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,90 - 2,05 (8H, m), 3,07 - 3,09 (3H, m), 3,47 - 4,01 (3H, m), 5,16 - 5,40 (1H, m), 6,52 - 6,70 (1H, m), 7,04 - 7,20 (2H, m), 7,33 - 7,57 (2H, m), 7,84 - 7,98 (3H, m), 8,35 - 8,38 (1H, m), 8,61 - 8,67 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

Ejemplos 354 (diastereómero A), 355 (diastereómero B):

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol diastereómero A y diastereómero B

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido, mezcla de diastereómeros , mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14 y 1-pirrolidin-2-il-etanol. La mezcla de diastereómeros resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) en el diastereómero individual s A y B cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol diastereómero A

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,09 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,66 - 1,78 (1H, m), 1,80 - 1,99 (3H, m), 3,06 - 3,18 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,78 - 3,83 (1H, m), 3,90 - 3,99 (1H, m), 6,97 - 7,81 (5H, m), 7,89 - 8,00 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol diastereómero B

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,70 - 1,82 (3H, m), 1,92 - 2,00 (1H, m), 3,06 - 3,13 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,83 - 3,90 (1H, m), 3,95 - 4,03 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,37 - 7,44 (2H, m), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 356:

5-(2-(1-Fluoro-etil)-pirrolidin-1-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,007 ml de trifluoruro de de dietilaminoazufre a una solución en cloroformo (1 ml) de 21 mg de 1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol diastereómero A obtenido en el el ejemplo 354, a -78°C, y el líquido de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. El líquido de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se añadió bicarbonato

227

sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y después se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,18 y 1,24 (total 3H, cada d, J = 6,3,6,7 Hz), 1,53 - 1,78 (1H, m), 1,83 - 2,00 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,52 - 3,61 (1H, m), 3,89 - 4,01 (1H, m), 4,63 - 4,87 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 - 7,53 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,96 - 8,02 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 357:

5-(2-(1-Fluoro-etil)-pirrolidin-1-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 356 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol diastereómero B obtenido en el ejemplo 355.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,99 y 1,09 (total 3H,cada d, J = 6,5,6,2 Hz), 1,59 - 1,83 (3H, m), 1,93 - 2,03 (1H, m), 3,00 - 3,10 (1H, m), 3,09 (3H, s),3,54 - 3,67 (1H, m), 4,10 - 4,19 (1H, m), 4,37 - 4,54 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 - 7,48 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,94 - 7,98 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 358:

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

0,080 ml de cloruro de oxalilo y 0,087 ml de dimetilsulfóxido se añadieron en orden a 3 ml de cloruro de metileno a -78°C, y el líquido de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, y después una solución en cloruro de metileno (2 ml) de 146 mg de la mezcla de diastereómeros de 1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanol obtenido en los ejemplos 354 y 355, a -78°C. El líquido de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, y 0,42 ml de trietilamina se añadieron a ello, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos, y después se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió cloruro amónico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,78 - 2,07 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,20 - 2,29 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,64 - 3,77 (1H, m), 4,27 - 4,30 (1H, m), 6,80 - 7,44 (5H, m), 7,80 - 7,88 (3H, m), 8,27 - 8,40 (1H, m), 8,61 - 8,62 (1H, m)

229

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplos 359 (enantiómero A), 360 (enantiómero B):

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero A, y enantiómero B

27 mg de la 1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2- il)-etanona racémica obtenida en el ejemplo 358 se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: etanol, caudal : 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 20,8 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 46.9 min) cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero A

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

1-(1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero B

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 361:

1-(1-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplos 354, 355 y 358 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 196 (etapa 3) y 1-metil-1-(2-pirrolidinil)etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,10 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,28 - 2,39 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,66 - 3,73 (1H, m), 4,46 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,48 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 4,9,7,6 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 0,8,7,8 Hz), 8,07 (1H, dd , J = 0,6, 8,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, dd , J = 0,6,2,7 Hz), 7,78 (1H, dt, J = 0,8, 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplos 362 (enantiómero A), 363 (enantiómero B):

1-(1-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero A, y enantiómero B

34 mg de la 1-(1-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona racémica obtenida en el ejemplo 361 se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD-H 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: etanol, caudal : 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 28,8 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 48.2 min) cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

1-(1-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero A

230

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

1-(1-(6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona enantiómero B

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 364:

(2S)-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14, y clorhidrato de L-prolinamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,91 - 2,03 (3H, m), 2,26 - 2,50 (1H, m), 3,02 y 3,06 (total 3H, cada s), 3,18 - 3,28 (1H, m), 3,63 - 3,91 (1H, m), 4,19 - 4,23 (1H, m), 6,04 - 6,13 (1H, m), 6,86 - 7,28 (4H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,80 - 7,92 (3H, m), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,48 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 365:

(2R)-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14, y D-prolinamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,91 - 2,03 (3H, m), 2,26 - 2,50 (1H, m), 3,02 y 3,06 (total 3H, cada s), 3,18 - 3,28 (1H, m), 3,63 - 3,91 (1H, m), 4,19 - 4,23 (1H, m), 6,04 - 6,13 (1H, m), 6,86 - 7,28 (4H, m), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,80 - 7,92 (3H, m), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,48 - 8,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 366:

6-((3R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto de título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14, y (R)-3-fluoropirrolidina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,95 - 2,40 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,25 - 3,73 (4H, m), 5,14 - 5,40 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,07 - 7,20 (1H, m), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 453 [M+H]

Ejemplo 367:

1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-3-carboxamida

230

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14, y pirrolidina-3-carboxamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,03 - 2,30 (2H, m), 2,89 - 2,99 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,24 - 3,60 (4H, m), 5,70 - 5,86 (2H, m), 7,00 - 7,48 (5H, m), 7,80 - 7,90 (3H, m), 8,34 - 8,40 (1H, m), 8,57 - 8,64 (1H, m)
IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 368:

Metoxi-metil-amida del ácido (2R)-1-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxílico

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14, y (R)-N-metoxi-N-metilprolinamida.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,83 - 2,05 (3H, m), 2,25 - 2,40 (1H, m), 3,09 (3H, s a), 3,13 (3H, s), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,68 - 3,78 (1H, m), 3,84 (3H, s a), 4,90 - 5,09 (1H, m), 7,06 - 7,30 (4H, m), 7,42 - 7,50 (1H, m), 7,87 -8,00 (3H, m), 8,19 - 8,28 (1H, m), 8,70 - 8,76 (1H, m)
IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 369:

(2R)-1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplos 354, 355 y 358 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 1-(R)-pirrolidin-2-il-etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,78 - 2,03 (3H, m), 2,03 (3H, s), 2,22 - 2,35 (1H, m), 3,30 - 3,43 (1H, m), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,64 - 3,75 (1H, m), 4,35 - 4,42 (1H, m), 7,03 - 7,48 (4H, m), 7,90 - 7,99 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,17 - 8,28 (1H, m), 8,43 - 8,46 (1H, m), 8,70 - 8,75 (1H, m)
IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 370:

(2R)-1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplos 205 y 358 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-5-fluoro-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 225 (etapa 2) y 1-(R)-pirrolidin-2-il-etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,80 - 2,03 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,24 - 2,34 (1H, m), 3,30 - 3,45 (1H, m), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,63 - 3,74 (1H, m), 4,37 - 4,44 (1H, m), 7,07 (1H, s a), 7,22 - 7,50 (2H, m), 8,03 - 8,05 (1H, m), 8,42 - 8,46 (1H, m), 8,63 - 8,66 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,37 - 9,43 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 371:

(2R)-1-(1-(6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 369 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluoro-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 259 (etapa 1) y 1-(R)-pirrolidin-2-il-etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,81 - 2,03 (3H, m), 2,02 (3H, s), 2,24 - 2,33 (1H, m), 3,22 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,38 - 3,46 (1H, m), 3,72 - 3,79 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,10 - 7,12 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,45 - 7,48 (1H, m), 7,87 - 7,90 (2H, m), 7,90 - 7,98 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 372:

(2R)-1-(1-(6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 369 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluoro-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 259 (etapa 1) y 1-(R)-pirrolidin-2-il-etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,82 - 2,04 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,24 - 2,34 (1H, m), 3,22 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,34 - 3,50 (1H, m), 3,70 - 3,79 (1H, m), 4,38 - 4,48 (1H, m), 7,00 - 7,38 (4H, m), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,66 (1H, s a), 8,75 (1H, dd, J = 1,6,2,5 Hz), 9,38 - 9,48 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 373:

(2R)-1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-propan-1-ol

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 369 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y 1-(R)-pirrolidin-2-il-propanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25 - 1,27 (3H, m), 1,75 - 2,00 (3H, m), 2,23 - 2,53 (3H, m), 3,33 - 3,44 (3H, m), 3,71 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,43 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,45 -

7,50 (2H, m), 7,93-8,00 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

Ejemplo 374:

(2R)-2-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-ol-2-ol

El compuesto de título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 369 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 2) y (R)-1-metil-1-(2-pirrolidinil)etanol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,85 y 0,87 (total 6H, cada s), 1,22 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,59 - 1,84 (3H, m), 1,93 - 2,05 (1H, m), 3,08 - 3,17 (1H, m), 3,31 - 3,40 (2H, m), 3,53 - 3,61 (1H, m), 4,00 - 4,03 (1H, m), 7,43 - 7,64 (4H, m), 7,91 - 7,98 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 - 8,73 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 375:

(2R,4R)-4-hidroxi-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-4-hidroxi-D-prolinamida.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,94 - 2,00 (1H, m), 2,50 - 2,59 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,73 - 3,77 (1H, m), 4,23 - 4,28 (1H, m), 4,36 - 4,42 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,44 - 7,47 (1H, m), 7,89 - 7,97 (3H, m), 8,21 - 8,24 (1H, m), 8,70 - 8,72 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 376:

(2R,4S)-4-fluoro-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 356 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (2R,4R)-4-hidroxi-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida obtenida en el ejemplo 375.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,01 - 2,21 (1H, m), 2,54 - 2,67 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 12,8,27,2 Hz), 4,09 (1H, ddd, J = 3,6, 12,8 ,39,7 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 6,4, 10,0 Hz), 5,20 - 5,34 (1H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s a), 7,41 (1H, s a), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,92 - 7,99 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

234

Ejemplo 377:

(2R,4S)-4-hidroxi-1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 15 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando trans-4-hidroxi-D-prolinamida.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,00 - 2,07 (1H, m), 2,33 - 2,39 (1H, m), 3,13 (3H, s), 3,25 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 4,1, 10,8 Hz), 4,44 - 4,50 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,37 (1H, s a), 7,46 - 7,49 (1H, m), 7,92 - 7,99 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 378:

1-((2R,4R)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-etanona

(Etapa 1) Producción de metoxi-metil-amida del ácido (2R,4R)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico:

El compuesto de título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 369 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando metoxi-metilamida del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2- carboxílico obtenido en el ejemplo de referencia 5.

(Etapa 2) Producción de 1-((2R,4R)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-etanona:

Se añadieron 0,360 ml de metil litio (solución en dimetil éter 1,0 M) a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 20 mg de metoxi-metil-amida del ácido (2R,4R)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico obtenido en la (etapa 1), a -78°C. El líquido de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto de título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,79 - 1,88 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,43 - 2,54 (1H, m), 3,33 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,46 - 3,63 (2H, m), 4,34 - 4,43 (2H, m), 7,10 (1H, s a), 7,39 (1H, s a), 7,43 - 7,50 (2H, m), 7,93 - 7,97 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 379:

234

235

1-((2R,4S)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 356 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-((2R,4R)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-etanona obtenida en el ejemplo 378.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,80 - 2,05 (1H, m), 1,96 y 2,02 (total 3H, cada s), 2,26 - 2,60 (1H, m), 3,30 - 3,43 (2H, m), 3,43 - 3,66 (1H, m), 3,70 - 4,04 (1H, m), 4,50 - 4,64 (1H, m), 5,12 - 5,37 (1H, m), 6,90 - 7,56 (4H, m), 7,80 - 7,91 (1H, m), 7,93 - 8,02 (1H, m), 8,30 - 8,68 (3H, m)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 380:

1-((2R,4S)-1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-fluoro-pirrolidin-2-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 370, Ejemplo 378 (etapa 2) y Ejemplo 356 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando metoxi-metilamida del ácido (2R,4R)-4-hidroxi- pirrolidina-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de referencia 5.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,98 - 2,20 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,48 - 2,61 (1H, m), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 11,9, 24,5 Hz), 3,99 (1H, ddd, J = 3,1, 11,9 ,39,1 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 6,6, 10,3 Hz), 5,22 - 5,36 (1H, m), 7,13 (1H, s a), 7,48 - 7,50 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J = 0,6, 8,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 9,43 (1H, d, J = 1,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 381:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenilamina obtenida en el ejemplo 14 y 2-fluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,10 (3H, s), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,07 - 7,21 (5H, m), 7,21 - 7,66 (3H, m), 7,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,74 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 382:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-4-(2-fluoro-fenoxi)-benceno-1,2-

235

diamina obtenida en el ejemplo 381.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,11 (3H, s), 7,00 - 7,08 (1H, m), 7,08 - 7,70 (5H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,71 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,47 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 383:

5-(2,3-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,3-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,79 - 6,83 (1H, m), 6,98-7,12 (2H, m), 7,17 - 7,80 (4H, m), 7,98 - 8,05 (2H, m), 8,27 - 8,35 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,64 - 8,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 384:

5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,4-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,21 (3H, s), 6,91 - 7,41 (4H, m), 7,47 - 7,75 (3H, m), 7,98 - 8,06 (2H, m), 8,27 - 8,33 (1H, m), 8,40 - 8,45 (1H, m), 8,66 - 8,76 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 385:

5-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,5-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 6,85 - 6,95 (2H, m), 7,24 (1H,td,J = 9,6,5,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,8,4,7 Hz), 7,81 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,84 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 386:

5-(2,6-Difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H, s), 7,09 - 7,17 (2H, m), 7,14 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,47 - 7,52 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J = 9,0,2,3 Hz), 7,98 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,72 - 8,74 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 387:

5-(2,5-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2,5-difluoro-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 385.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,21 (3H, s), 6,75 - 6,92 (2H, m), 7,17 - 7,24 (1H, m), 7,35 - 7,85 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,73 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,50 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 388:

5-(3,4-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 383 y Ejemplo 387 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3,4-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,18 (3H, s), 6,65 (1H, s a), 6,80 (1H, s a), 7,17 (1H, c, J = 9,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,49 - 7,80 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,69 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,46 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 389:

5-(3,5-Difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 388 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3,5-difluorofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H, s), 6,41 - 6,49 (2H, m), 6,60 - 6,69 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,54 - 7,82 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,74 (1H, s a), 8,80 (1H, s a), 9,52 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 390:

5-(2-Difluorometoxipiridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(5-metil-pirazin-2-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el

mismo procedimiento que en el ejemplo 38 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 215 y ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,65 (3H, s), 3,18 (3H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,0,4,9 Hz), 7,32-7,80 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,46 (1H, t, J = 72,6 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 4,9,1,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 2,7, 0,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,32 (1H, d, J = 1,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 541 [M+H]

Ejemplo 391:

5-Fenoxi-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción (5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido de pirazina-2-carboxílico:

3,8 g de ácido pirazina-2-carboxílico, 4,1 g de 1-hidroxibenzotriazol y 5,8 g de monoclorhidrato de 1-(3- dimetillaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron a una solución en dimetillformamida (75 ml) de 7,5 g de 3-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-fenilamina obtenida en el ejemplo 221 (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua al líquido de reacción, y el depósito precipitado se recogió mediante filtración obteniendo 8,0 g de un producto bruto. Se añadieron 0,44 ml de ácido nítrico fumante a una solución en ácido trifluoroacético (35 ml) de 3,6 g del producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y el depósito precipitado se recogió mediante filtración obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de 5-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

15 mg de 2,5-difluoro-fenol y 28 mg de carbonato de cesio se añadieron a una solución en N-metilpirrolidinone (0,5 ml) de 26 mg de ácido pirazina-2-carboxílico (5-fluoro-4-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenil)-amida obtenida (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 15 minutos, y se añadieron 100 mg de cloruro de estaño (II) dihidrato al líquido de reacción. El líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora, y acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado se añadieron a ello. Se retiró el depósito mediante filtración, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1 %]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,24 - 3,44 (2H, m), 6,82 - 6,92 (2H, m), 7,04 - 7,18 (1H, m), 7,26 - 7,38 (3H, m), 7,48 - 7,56 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,51 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 474 [M+H]

Ejemplo 392:

5-(Naftalen-1-iloxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (5-fluoro-4-(6- etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 391 y naftalen-1-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,29 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 - 7,40 (3H, m), 7,45 - 7,49 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,70 (1H, dd, J = 2,3, 1,2 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,48 (1H, d, J = 1,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 524 [M+H]

Ejemplo 393:

5-(Naftalen-2-iloxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 391 y naftalen-2-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,8,2,5 Hz), 7,16 (1H, s a), 7,35 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,80 (1H, dd, J = 2,7, 1,6 Hz), 9,52 (1H, d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 524 [M+H]

Ejemplo 394:

5-(2-Difluorometil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-difluorometil-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,21 (3H, t, J = 8,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 8,4 Hz), 6,72 (1H, t, J = 59,8 Hz), 6,85 - 6,90 (1H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,39 - 7,46 (3H, m), 7,51 - 7,84 (3H, m), 7,98 - 8,05 (2H, m), 8,31 - 8,39 (2H, m), 8,65 - 8,85 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 523 [M+H]

Ejemplo 395:

240

5-(2-Carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 196.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 - 7,46 (2H, m), 7,51 - 7,54 (1H, m), 7,64 (1H, s a), 7,70 (1H, s a), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,76 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 396:

5-Benciloxi-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 250 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-benciloxi-3-fluoroanilina obtenida en el ejemplo 250 (etapa 1), ácido picolínico y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 3,35 (2H, c, J = 7,6 Hz), 5,07 (2H, s), 7,10-7,13 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,26 - 7,27 (4H, m), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,51 (1Hx1/2, s), 7,64 (1Hx1/2, s), 7,83 - 7,86 (1H, m), 7,95 - 7,96 (1H, m), 8,33 - 8,35 (1H, m), 8,45 - 8,46 (1H, m), 8,60 - 8,63 (1H, m), 10,43 - 10,46 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 397:

5-(2-Metanosulfonil-6-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-hidroxi-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-benciloxi-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 396.

(Etapa 2) Producción de 5-(2-metanosulfonil-6-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-hidroxi-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido (etapa 1) y 1,2-difluoro-3-metanosulfonil-benceno.

240

241

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,97 (3H, s), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,11 (1H, s), 7,50 - 7,57 (2H, m), 7,61 - 7,70 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,99 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 569 [M+H]

Ejemplo 398:

5-(2-Fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-hidroxi-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H- bencimidazol obtenido en el ejemplo 397 y 1,2-difluoro-3-ciano-benceno.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,27 - 7,43 (1H, m), 7,40 (1H,td,J = 8,0,4,6 Hz), 7,49 - 7,55 (2H, m), 7,56 - 7,76 (3H, m), 7,99 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 399:

5-(2-Fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 397.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,00-7,18 (1H, m), 7,34 - 7,43 (2H, m), 7,49 (1H, s a), 7,54 - 7,56 (2H, m), 7,66 (1H, s a), 7,97 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,20 - 8,30 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,70 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

Ejemplo 400:

5-(2-Fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 3-fluoro-4-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-fenilamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-carbamato de terc-butilo obtenido en el ejemplo 196 (etapa 1) y 1,2-difluoro-3-ciano-benceno.

(Etapa 2) Producción de (5-fluoro-4-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-fluoro-4-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-fenilamina obtenida (etapa 1) y ácido pirazina-2-

241

242

carboxílico.

(Etapa 3) Producción de 5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (5-fluoro-4-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico obtenida (etapa 2) y 4-etanosulfonil-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,20 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 - 7,40 (2H, m), 7,55 - 7,62 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,72 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 401:

5-(2-Fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol, y 5-(2-fluoro-6-isopropilcarbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

Los compuestoo del título se obtuvieron en forma de un sólido de color marrón y un sólido de color amarillo pálido, respectivamente, mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 400.

5-(2-Fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,22 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,00 - 7,34 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 - 7,70 (4H, m), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,46 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

5-(2-Fluoro-6-isopropilcarbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 (6H, d, J = 9,6 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,01 - 3,11 (2H, m), 4,06 - 4,16 (1H, m), 6,80 - 7,87 (9H, m), 8,52 - 8,60 (2H, m), 9,51 - 9,54 (1H, m), 10,78 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 576 [M+H]

Ejemplo 402:

5-(2-Fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 400 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (5-fluoro-4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 400 (etapa 2) y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,27 - 3,36 (2H, m), 7,22 - 7,35 (1H, m), 7,38 - 7,50 (2H, m), 7,72 - 7,77 (3H, m), 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,76 (1H, s), 8,79 (1H; s), 9,45 (1H, s),

242

243

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 403:

5-(2-Fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol y 5-(2-fluoro-6-isopropilcarbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Los compuestos del título se obtuvieron cada uno en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 402.

5-(2-Fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,43 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,08 - 7,11 (1H, m), 7,38 - 7,46 (2H, m), 7,46 - 7,80 (3H, m), 8,10 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,47 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

5-(2-Fluoro-6-isopropilcarbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,08 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,94 - 4,02 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,36-7,46 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,56 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,44 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 577 [M+H]

Ejemplo 404:

5-(2-Fluoro-6-(tetrazol-5-il)-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 60 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 402.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,37 - 7,46 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,47 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 560 [M+H]

Ejemplo 405:

5-(2-Metilsulfanil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-metilsulfanil-fenol.

243

244

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,38 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,78 (1H, ddd, J = 7,6,7,6,1,5 Hz), 7,03 - 7,12 (2H, m), 7,08 (1/2H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,7,2,5 Hz), 7,36 (1/2H,s), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,47 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,86 - 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,38 - 8,41 (1H, m), 8,61 - 8,63 (1H, m), 11,16 (1/2H, s a), 11,28 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 519 [M+H]

Ejemplo 406:

5-(2-Metanosulfinil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol, y 5-(2-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

2 ml de agua y 89 mg de Oxona se añadieron a una solución en metanol (3 ml) de 46 mg de 5-(2- metilsulfanil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 405, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo los compuestos del título cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5-(2-Metanosulfinil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,59 (3/2H, s), 2,63 (3/2H, s), 3,38 (2H, c, J = 7,6 Hz), 6,78 - 6,81 (1H, m), 7,25 - 7,33 (2H, m), 7,35 - 7,43 (1H, m), 7,08 (1/2H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,7,2,5 Hz), 7,36 (1/2H,s), 7,37 - 7,41 (1H, m), 7,47 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,86 - 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,38 - 8,41 (1H, m), 8,61 - 8,63 (1H, m), 11,16 (1/2H,
s a), 11,28 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

5-(2-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,95 (3/2H, s), 3,02 (3/2H, s), 3,36 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,92 - 6,97 (1H,d), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,31 - 7,35 (3/2H, m), 7,41 - 7,45 (3/2H, m), 7,51 - 7,57 (1H, m), 7,65 (1/2H, s), 7,72 (1/2H, s), 7,87 - 7,92 (1H, m), 7,97 - 8,04 (2H, m), 8,34 - 8,42 (2H, m), 8,65 - 8,67 (1H, m), 10,72 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 551 [M+H]

Ejemplo 407:

5-(2-Bromopiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (5-fluoro-4-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-nitro-fenil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 391, y 2-bromo-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0,1,6z), 7,19 - 7,22 (1H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,34 (1/2H, s a), 7,51 (1/2H, s a), 7,62 (1/2H, s a), 7,93 (1/2H, s a),

244

245

8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,14 (1H, s a), 8,31 - 8,32 (1H, m), 8,62 (1H, a), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,64 (1H, s a), 10,91 (1/2H, s a), 10,98 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 553 [M+H]

Ejemplo 408:

5-(2-Vinylpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 407 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-vinil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,5 Hz), 5,34 (1H, dd, J = 10,9,1,9 Hz), 6,30 (1H, dd, J = 17,4,1,9 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 17,4,10,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,2,1,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2,4,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,7,2,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 4,3,1,5 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 2,6,1,6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,60 (1/2H, s a), 10,68 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 501 [M+H]

Ejemplo 409:

5-(2-Ciclopropil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 407 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-ciclopropil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 - 1,02 (2H, m), 1,24 - 1,31 (2H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,37 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,96 (2/5H, dd, J = 8,2,4,6 Hz), 6,98 (3/5H, dd, J = 8,2,4,6 Hz), 7,03 (2/5H, dd, J = 8,2,1,5 Hz), 7,04 (3/5H, dd, J = 8,2,1,5 Hz), 7,16 (1/2H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,8,3,0 Hz), 7,48 (1/2H, s), 7,53 (1/2H, s), 7,78 (1/2H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (2/5H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,22 (3/5H, dd, J = 4,6,1,5 Hz), 8,39 (2/5H, d, J = 3,0 Hz), 8,40 (3/5H, d, J = 3,0 Hz), 8,59 - 8,62 (1H, m), 8,68 - 8,70 (1H, m), 9,62 - 9,64 (1H, m), 10,60 (3/5H, s a), 10,66 (2/5H, s a)

IEP-EM (m/e): 515 [M+H]

Ejemplo 410:

5-(2-Difluorometoxipiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-6-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 1) a (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(N,N-dimetillaminosulfonil)-fenol y 2-difluorometoxi-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,66 (6H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 - 7,19 (1H, m), 7,32 - 7,62 (4H, m), 7,49 (1H, t, J = 72,8 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,77 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 554 [M+H]

Ejemplo 411:

245

246

5-(2-Difluorometoxipiridin-3-iloxi)-6-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 221 (etapa 1) a (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-metanosulfonil-3-cloro-fenol y 2-difluorometoxi-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,25 (3H, s), 6,98 (1H, dd, J = 8,6,2,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,8,4,9 Hz), 7,35 - 7,46 (2H, m), 7,46 - 7,74 (3H, m), 7,48 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,91 - 7,94 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,75 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 552 [M-H]

Ejemplo 412:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,5 ml de hidroxiamina (solución acuosa al 50 %) a una solución en etanol (0,5 ml) de 6,0 mg de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 252, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,01 - 7,04 (1H, m), 7,10 - 7,22 (3H, m), 7,29 - 7,35 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 458 [M+H]

Ejemplo 413:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol)-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Una solución de anhídrido acético (1 ml) de 3,6 mg de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-(N- hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 412 se agitó durante toda una noche a 60°C. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. El disolvente de la fracción resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 2,69 (3H, s), 7,00 - 7,40 (5H, m), 7,48 (1H, dd, J = 7,8,2,3 Hz), 7,52 - 7,85 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 414:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol)-3-iloxi)-1H-bencimidazol

Una solución de anhídrido trifluoroacético (1 ml) de 2,0 mg de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-

246

247

il- 6-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi)-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 412 se agitó a 60°C durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,00 - 7,50 (5H, m), 7,55 (1H, dd, J = 7,8 Hz,2,3 Hz), 7,60 - 7,80 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,50 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 536 [M+H]

Ejemplo 415:

5-(2-Fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi)-1H-bencimidazol

Etapa (1) Producción de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-nitro-5-piridina.

(Etapa 2) Producción de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi)-1H-bencimidazol:

Se añadió catalizador de níquel Raney desarrollado a una solución en metanol (0,5 ml) de 12 mg de 5-(2-fluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol obtenico (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se retiró el catalizador mediante filtración, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. Se añadieron 0,02 ml de cloroacetaldehído (solución acuosa al 40 %) a una solución en etanol (0.3 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,73 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,00 - 7,22 (6H, m), 7,31 - 7,65 (4H, m), 7,82 (1/2H, s), 7,88 (1/2H, s), 8,57 (1H, dd, J = 2,5,1,5 Hz), 8,64 (1H, s), 9,59 (1H, s), 10,57 (1/2H, s a), 10,97 (1/2H, s a)

IEP-EM (m/e): 439 [M+H]

Ejemplo 416:

5-(Piridin-2-ilsulfanil)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando piridina-2-tiol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,4,4,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 - 7,80 (1H, m), 7,60 (1H,td,J = 7,6,1,8 Hz), 7,95 (1H,

249

dd, J = 8,6,0,6 Hz), 8,00 - 8,25 (1H, m), 8,28 (1H, dd, J = 5,1,1,0 Hz), 8,33 (1H, d, J = 0,6 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,82 (1H, dd, J = 2,5,1,5 Hz), 9,53 (1H, d, J = 1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 417:

5-(3-Ciano-piridin-2-ilsulfanil)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 391 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-ciano-piridina-2-tiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,8,4,9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6,2,8 Hz), 7,35 y 7,65 (total 1H, cada s), 7,80 (1H, dd, J = 7,8,1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 y 8,22 (total 1H, cada s), 8,36 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,63 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,65 (1H, d, J = 1,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 418:

5-(2-Clorofenil-sulfanil)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 196 (etapa 4) a (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cloro-tiofenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,20 (3H, s), 7,03 - 7,10 (1H, m), 7,13 - 7,20 (2H, m), 7,34 - 7,39 (2H, m), 7,50 - 7,86 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,29 - 8,35 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 419:

4-(2-Ciano-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-ciano-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ilo en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,78 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,31 (2H, m), 7,50 - 7,51 (1H, m), 7,63 - 7,65 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,95 - 7,97 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 498 [M+H]

Ejemplo 420:

4-(2-Ciano-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un

249

procedimiento ordinario pero usando 3-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 419.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (3H, t, J = 8,0 Hz), 3,42 (2H, c, J = 8,0 Hz), 6,79 - 6,84 (1H, m), 7,14 - 7,17 (1H, m), 7,31 - 7,35 (1H, m), 7,61 - 7,68 (2H, m), 7,80 - 7,85 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,54 - 8,59 (1H, m), 8,70 - 8,73 (1H, m), 8,77 - 8,79 (1H, m), 9,48 - 9,50 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 421:

4-(2-Ciano-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-ciano-fenoxi)-5-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 286.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,24 (3H, s), 6,80 - 6,83 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 - 7,50 (2H, m), 7,60 - 7,80 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,50 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 422:

4-(2,3-Difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,3-difluoro-fenol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol en orden,

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 - 7,25 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,60 - 7,65 (2H, m), 8,07 - 8,10 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,83 - 8,85 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 423:

4-(2,3-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 204 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,3-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 285.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,12 - 7,26 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 - 7,68 (2H, m), 8,06-8,13 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,86 (1H, d, J = 5,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 424:

249

250

4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,5-difluoro-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 8,2 Hz), 3,41 (2H, c, J = 8,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,99 - 7,05 (1H, m), 7,06 - 7,14 (1H, m), 7,22 (1H, s a), 7,34 (1H, td, J = 9,8,4,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,6,4,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,3 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,79 (1H, s), 9,54 (1H, d, J = 1,2 Hz)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 425:

4-(2,5-Difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 204 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,5-difluoro-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 424.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,5 Hz), 6,55 (1H, s), 6,96 - 7,05 (1H, m), 7,05 - 7,14 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,28 - 7,38 (1H, m), 7,50 - 7,56 (1H, m), 7,56 - 7,63 (1H, m), 7,97 - 8,03 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,51 (1H, s),8,76 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 426:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 278 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-difluoro-fenol y 4-etanosulfonil-fenol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,37 (1H, s a), 7,13 - 7,25 (5H, m), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,84 (1H, dd, J = 1,6,2,7 Hz), 9,56 (1H, d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 427:

4-(2,6-Difluoro-fenoxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 204 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2,6-difluoro-fenoxi)-5-(4-etanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 426.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,23 (1H, s a), 7,08 (1H, s a), 7,15 - 7,22 (4H, m), 7,28 - 7,38 (1H, m), 7,51 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,00 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,76 (1H, s a)

250

IEP-EM (m/e): 508 [M+H]

Ejemplo 428:

4-(2-Difluorometil-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-difluorometil-fenol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,50 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, t, J = 55,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,49 - 7,62 (4H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,98 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 523 [M+H]

Ejemplo 429:

4-(2-Difluorometil-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(2-difluorometil-fenoxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 428.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,8 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,21 (1H, t, J = 55,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 - 7,65 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,54 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 524 [M+H]

Ejemplo 430:

4-(2-Difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-difluorometoxi-piridin-3-ol y 4-etanosulfonil-fenol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 - 7,30 (2H, m), 7,57 - 7,61 (2H, m), 7,64 (1H, t, J = 72,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,8,1,6 Hz), 8,05 -8,08 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J = 4,9,1,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,81 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 540 [M+H]

Ejemplo 431:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-5-(4-

etanosulfonil-fenoxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 274 (etapa 1).

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 6,38 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,44 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,15 - 7,22 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 7,0,1,8 Hz), 7,84 - 7,90 (2H, m), 8,70 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,52 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 504 [M+H]

Ejemplo 432:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 6,36 (1H, t, J = 6,7 Hz), 6,46 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,38 - 7,60 (4H, m), 7,95-8,08 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,73 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 504 [M+H]

Ejemplo 433:

4-(1-Metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 432.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,50 (3H, s), 6,24 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,46 (1H, s), 7,05 (1H,s a), 7,32 - 7,40 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,8,2,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8,2,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,82 (1H, dd, J = 2,5,1,5 Hz), 9,47 (1H, d, J = 1,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 505 [M+H]

Ejemplo 434:

4-(2-Ciano-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-3-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-fenilamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 67 (etapa 1) y (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-oxi-piridin-3-ol y 6-metanosulfonil-piridin-3-ol.

(Etapa 2) Producción de 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-3-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-fenilamina:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 218

252

252

(etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-3-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-fenilamina.

(Etapa 3) Producción de 4-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en los ejemplos 196 (etapa 5) y 204 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-3-(2-ciano-piridin-3-iloxi)-fenilamina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H, s), 7,07 (1H, s a), 7,44 (1H, s a), 7,56 - 7,69 (4H, m), 8,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 - 8,48 (1H, m), 8,55-8,57 (1H, m), 8,78 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 435:

4-(2-Ciano-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 434 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-etanosulfonil-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,22 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, s a), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 - 7,62 (1H, m), 7,91 - 7,98 (3H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 5,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 498 [M+H]

Ejemplo 436:

4-Benciloxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 274 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando benzyl alcohol y 6-etanosulfonil-piridin-3-ol en orden.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 7,6 Hz), 5,41 (2H, s), 7,02 - 7,05 (1H, m), 7,15 - 7,17 (1H, m), 7,39 - 7,45 (3H, m), 7,53 - 7,59 (4H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 - 8,14 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,87 - 8,90 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 487 [M+H]

Ejemplo 437:

4-Benciloxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 205 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-bencil-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 436.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,42 (2H, c, J = 7,4 Hz), 5,38 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 2,0

253

253

Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 - 7,42 (3H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8,2,9 Hz), 7,54 (2H, d, J = 6,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,78 - 8,80 (1H, m), 9,54 - 9,56 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 488 [M+H]

Ejemplo 438:

4-(2-Ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-hidroxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-benciloxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 436.

(Etapa 2) Producción de 4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 251 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol y 2,3-difluorobenzonitrilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,48 - 7,54 (1H, m), 7,58 - 7,63 (2H, m), 7,65 - 7,69 (1H, m), 8,07 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,82 (1H, d, J = 4,7 Hz)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 439:

4-(6-Ciano-piridin-2-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 438 (etapa 1) y 2-cloro-3-cianopiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,42 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,4,5,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 5,1,7,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,8,2,9 Hz), 8,00 - 8,05 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 - 8,33 (3H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,78 (1H, d, J = 5,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 440:

4-(2-Ciano-3-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 439 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,6-

difluorobenzonitrilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 - 7,64 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 3,2 Hz), 8,00 - 8,06 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,78-8,81 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 441:

4-(2-Carbamoil-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 438.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,53 (1H, s a), 7,26 (1H, s a), 7,42 - 7,53 (2H, m), 7,57 - 7,62 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,2,3,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 - 8,16 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,88 (1H, d, J = 3,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

Ejemplo 442:

4-(2-Ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-benciloxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 437.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,57 (1H, s a), 7,23 (1H, s a), 7,46 - 7,51 (1H, m), 7,57 - 7,61 (1H, m), 7,64 - 7,71 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,78 (1H, s), 9,48 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 443:

4-(2-Ciano-5-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 442 y 2,4-difluoro-benzonitrilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,05 - 7,11 (1H, m), 7,39 - 7,44 (1H, m), 7,68 (1H, dd, J = 3,1,8,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 6,1 Hz), 8,08 - 8,12 (1H, m), 8,57 - 8,60 (1H, m), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,77 - 8,79 (1H, m), 9,46 - 9,48 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 444:

4-(2-Ciano-4-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 443 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,5-difluoro-benzonitrilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 4,6, 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,45 (1H, ddd, J = 8,6, 4,6, 7,4 Hz), 7,63 - 7,69 (2H, m), 7,72 - 7,75 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 2,0, 3,1 Hz), 9,49 (1H, d, J = 2,0 Hz)

IEP-EM (m/e): 517 [M+H]

Ejemplo 445:

4-(2-Carbamoil-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 442.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 6,39 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,42 - 7,51 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,75 - 8,78 (1H, m), 8,82 - 8,84 (1H, m), 9,54 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 446:

4-(6-Ciano-piridin-2-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 443 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cloro-3-cianopiridina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,4, 5,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,27 - 8,33 (2H, m), 8,59 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,70 - 8,72 (1H, m), 8,76 - 8,79 (1H, m), 9,41 - 9,43 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 500 [M+H]

Ejemplo 447:

4-(2-Ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H, s), 6,50 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,45 - 7,62 (3H, m), 7,62 - 7,78 (2H, m), 7,95 - 8,05 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,49 (1H, s), 8,77 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 502 [M+H]

Ejemplo 448:

4-(2-Fluoro-6-metanosulfonil-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxi-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 447 y 2,3-difluoro-metanosulfonilbenceno.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,21 (3H, s), 3,46 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 - 7,67 (3H, m), 7,70 - 7,74 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, ddd, J = 7,8, 8,6, 2,7 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,86 (1H, d, J = 5,1 Hz)

IEP-EM (m/e): 555 [M+H]

Ejemplo 449:

4-(2-Carbamoil-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 447.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,22 (3H, s), 6,53 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 - 7,53 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 7,6,4,3 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,10 - 8,16 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,87 (1H, d, J = 4,3 Hz)

IEP-EM (m/e): 520 [M+H]

Ejemplo 450:

4-(2-Ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 442 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 3,23 (3H, s), 6,57 (1H, s a), 7,23 (1H, s a), 7,49 (1H,td,J = 8,0,4,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,65 - 7,71 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,78 (1H, s a), 9,48 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 451:

4-(Piridin-2-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 288 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, ddd, J = 7,4, 4,7, 1,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,38 - 7,44 (2H, m), 7,52 (1H,td,J = 7,8,2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,88 (1H,td,J = 7,8, 1,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 490 [M+H]

Ejemplo 452:

4-(Piridin-2-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 68 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(piridin-2-ilsulfanil)-5-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-benceno-1,2-diamina obtenida en el ejemplo 451,

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,08 - 7,19 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,57 (1H,td,J = 7,8,1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,63 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,63 (1H, d, J = 1,4 Hz)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 453:

4-(1-Metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 452 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-metil-1H-imidazol-2-tiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,41 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,94 (3H, s), 6,65 - 6,69 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,87 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,6,0,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 2,8, 0,6 Hz), 9,42 (1H, d, J = 1,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 454:

4-(4-Metoxibencil-sulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color marrón mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 452 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (4-metoxifenil)metanotiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz) ,3,61 y 3,79 (total 3H, cada s), 4,05 y 4,40 (total 2H,cada s), 6,69 y 6,79 (total 2H, cada d, J = 8,6 Hz), 6,88 - 7,52 (5H, m), 7,98 y 8,01 (total 1H, cada d, J = 8,6 Hz), 8,44 y 8,46 (total 1H,cada d, J = 2,9 Hz), 8,58 - 8,65 (1H, m), 8,68 y 8,70 (total 1H, cada d, J = 2,5 Hz), 9,58 y 9,74 (total 1H, cada d, J = 1,4 Hz), 10,05 y 10,46 (total 1H, cada s a)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

259

Ejemplo 455:

4-(6-Ciano-piridin-2-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 446 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-cloro-3-cianopiridina.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,8,4,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,8,1,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 4,9,2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,5, 1,5 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,64 (1H, d, J = 1,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 456:

4-(2-Ciano-piridin-3-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 438 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-mercapto-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 455 y 2-ciano-3-fluoropiridina.

^{1}H RMN (DMSO-d6) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,64 (2H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,96 - 8,04 (2H, m), 8,59 - 8,66 (2H, m), 8,77 - 8,83 (2H, m), 9,32 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 516 [M+H]

Ejemplo 457:

4-(Piridin-2-ilsulfanil)-5-cloro-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 117 y Ejemplo 290 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando piridina-2-tiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 - 7,10 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,6,2,7 Hz), 7,41 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,63 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 524, 526 [M+H]

Ejemplos 458-1, 458-2:

4-(Piridin-2-ilsulfinil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol, y 4-(piridin-2-ilsulfonil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

50 mg de Oxona y 0,5 ml de agua se añadieron a una solución en metanol (3 ml) de 20 mg de 4-(piridin-2-ilsulfanil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 451, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua,

259

y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%]. Se añadió carbonato ácido de sodio acuoso saturado a la fracción resultante, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

260

4-(Piridin-2-ilsulfinil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 3,7 Hz), 8,76 (1H, d, J = 4,5 Hz)

IEP-EM (m/e): 506 [M+H]

4-(piridin-2-ilsulfonil)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 7,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,6,2,8 Hz), 7,44 - 7,49 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J = 7,4,4,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,88 - 7,94 (1H, m), 7,96 - 8,02 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,73 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,77 (1H, d, J = 4,9 Hz)

IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 459:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2'-fluorobifenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 -2,60 (7H, m), 3,40-4,00 (2H, m), 5,20 - 5,65 (1H, m), 7,00 - 7,70 (11H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,25 - 8,45 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 460:

Mmonotrifluoroacetato de 6-(1-Il-2-il)-5-(4-(difluorometil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 4-(6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzaldehído:

143 mg de carbonato de cesio y 0,048 ml de p-fluorobenzaldehído se añadieron en orden a una solución en N-metil-2-pirrolididona (1 ml) de 100 mg de 1-(2-(6-hidroxi-2-piridin-2-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona obtenida en el ejemplo 121 (etapa 11), y el líquido de reacción se agitó bajo calor a 80°C durante 3 horas. El líquido de se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió a ello cloruro amónico acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada. Después de secar, el disolvente se

260

evaporó aparte, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color naranja.

261

(Etapa 2) Producción de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(difluorometil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 0,036 ml de trifluoruro de bis(2-metoxiethil)aminoazufre a una solución en cloroformo (0.2 ml) de 22 mg de 4-(6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzaldehído, y el líquido de reacción se agitó bajo calor a 80°C durante 8 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ 60F_{254}, Art 5744 (de Merck), hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 3) Producción de monotrifluoroacetato de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(difluorometil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético a 12 mg de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(difluorometil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el ácido trifluoroacético aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y el disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color naranja.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,78 - 0,95 (4H, m), 1,91 - 2,15 (2H, m), 2,69 (3H, s), 5,38 - 5,43 (1H, m), 7,21 - 7,34 (4H, m), 7,52 - 7,63 (6H, m), 8,27 - 8,29 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 449 [M+H]

Ejemplo 461:

1-(2-(6-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (3-cloro-4-metanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,85 - 2,40 (4H, m), 2,90 - 3,27 (5H, m), 3,65 - 3,90 (2H, m), 5,15 - 5,43 (1H, m), 6,90 - 7,45 (5H, m), 7,84 - 8,15 (2H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 462:

Monotrifluoroacetato de 2-(6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-1H-bencimidazol-2-il)(1,3)tiazolo(5,4- b)piridina

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 306 (etapa 4) y (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o

261

mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4,5-diamino-2-(4-metanosulfonil-fenoxi)-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 306 (etapa 3) y ácido (1,3)tiazolo(5,4-b)piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,60 - 2,40 (7H, m), 3,00 - 3,80 (5H, m), 5,00 - 5,60 (1H, m), 7,20 - 7,40 (2H, m), 7,25 - 7,80 (3H, m), 7,90 - 8,10 (2H, m), 8,40 - 8,80 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 534 [M+H]

Ejemplo 463:

5-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 462 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,89 (1H, m), 1,22 (2H, m), 1,88 - 2,11 (3H, m), 2,27 (1H, m), 3,08 (3H, m), 3,63 - 3,76 (1H, m), 3,84 (1H, s), 5,38 (1H, dd, J = 25,8, 8,6 Hz), 7,11 - 7,20 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,93 (2H, m), 8,11 (1H, m), 8,51 (1H, m), 8,93 (1H, m), 10,58 - 10,88 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 545 [M+H]

Ejemplo 464:

Monotrifluoroacetato de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil) fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 462 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-(difluorometil)piridina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 0,92 (1H, m), 1,32 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,97 - 2,08 (2H, m), 2,13 - 2,14 (1H, m), 2,69 (3H, s), 3,16 - 3,17 (3H, s), 5,35 (1H, m), 7,30 - 7,32 (1H, m), 7,41 - 7,58 (1H, m), 7,60 - 7,62 (1H, m), 8,00 - 8,02 (3H, m), 8,04 - 8,22 (2H, m), 9,04 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 527 [M+H]

Ejemplo 465.

Monotrifluoroacetato de 6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(metoximetil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Se añadieron 7 mg de borohidróxido de sodio a una solución en metanol (0.5 ml) de 50 mg de 4-(6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzaldehído obtenido en el ejemplo 460 (etapa 1), con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió solución de cloruro amónico acuoso saturado al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 10 mg de hidruro de sodio y 0.030 ml de yoduro de metilo se añadieron en orden a una

262

202

solución en dimetilformamida (1 ml) del producto bruto resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió solución de cloruro amónico acuoso saturado al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 0,5 ml de ácido trifluorocético al producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el ácido trifluorocético aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y el disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,93 (1H, m), 2,07 - 2,11 (3H, m), 2,18 (2H, m), 2,45 (1H, m), 3,43 (3H, d, J = 3,1 Hz), 3,75 - 3,95 (2H, m), 4,50 (d, 2H, J = 4,3 Hz), 5,49 - 5,56 (1H, m), 7,16 (3H, m), 7,44 - 7,49 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,70 - 7,73 (1H, m), 8,15 (1H, m), 8,27 - 8,30 (1H, m), 8,89 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 466:

Monotrifluoroacetato de 1-(4-(6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil) etanol

Se añadieron 0,4 ml de metil litio (solución 1,0 M de dietil éter) a una solución en tetrahidrofurano (1.3 ml) de 70 mg de 4-(6-(1-(acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzaldehído obtenido en el ejemplo 460 (etapa 1),at -78°C, y el líquido de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro amónico saturado al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 0,5 ml de ácido trifluorocético al producto bruto resultante, y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y después se evaporó el ácido trifluorocético aparte, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de media presión de fase inversa [ODS-AS-360-CC (de YMC), fase móvil: agua-acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%], y el disolvente de la fracción resultante se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

^{1}H RMN (CD_3OD δ: 0,90 - 0,96 (1H, m), 1,31 (4H, m), 1,25 - 1,90 (3H, m), 2,42 (1H, m), 2,68 (3H, s), 3,89 - 3,91 (1H, m), 5,50 (1H, m), 7,02 - 7,33 (4H, m), 7,42 - 7,52 (2H, m), 7,59 - 7,67 (1H, m), 8,10 - 8,14 (1H, m), 8,22 - 8,26 (1H, m), 8,80 - 8,87 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 467:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color marrón oscuro

mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 122 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-yodofenil)-3-metil-[1,2,4]-oxadiazol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$)δ: 1,39 - 2,49 (10H, m), 3,42 - 3,88 (2H, m), 5,14 - 5,4 (1H, m), 6,70 - 8,69 (10H, m)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 468:

Acetato de (1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ilo diastereómero A

(Etapa 1) Producción de 3-((t-butil(dimetil)silil)oxi)dihidrofurano-2 (3H)-ona:

9,0 g de imidazol y 15,9 g de cloruro de t-butildimetilsililo se añadieron en orden a una solución en dimetilformamida (180 ml) de 9,0 g de 3-hidroxidihidrofurano-2-(3H)-ona, y el líquido de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 2) Producción de N-(4-(2-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-4-hidroxibutanoil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron gota a gota 3,1 ml de n-butil litio (solución en hexano 2,66 M) a una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 1,1 g de N-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida a -78°C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron 1,21 g de 3-((t-butil(dimetil)silil)oxi)dihidrofurano-2 (3H)-ona al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al líquido de reacción a la misma temperatura, después se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 3) Producción de N-(4-(2-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-1,4-dihidroxibutil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 114 mg de borohidruro de sodio a una solución en metanol (20 ml) de 860 mg de N-(4-(2-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-4-hidroxibutanoil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

265

(Etapa 4) Producción de N-(4-(3-((t-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

155 mg de trietilamina y 130 mg de cloruro de metanosulfonilo se añadieron en orden a una solución en cloroformo (8 ml) de 165 mg de N-(4-(2-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-1,4-dihidroxibutil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 25 mg de azida de sodio a una solución en dimetilformamida (5 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió, se añadió agua a ello, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 50 mg de borohidruro de sodio y 5 mg de sulfato de cobre pentahidrato se añadieron en orden a una solución en metanol (10 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió, se añadió a él bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 5) Producción de acetato de 1-acetil-2-(2-fluoro-4-((piridin-2-ylcarbonil)amino)fenil)pirrolidin-3-ilo:

Se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 4 N -dioxano a una solución en metanol (1 ml) de 59 mg de N-(4-(3-((t-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 100 mg de trietilamina, 90 mg de anhídrido acético y 5 mg de N,N-4-dimetilaminopiridina se añadieron en orden a una solución en cloroformo (5 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 200/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 6) Producción de acetato de 1-acetil-2-(2-fluoro-5-nitro-4-((piridin-2-ylcarbonil)amino)fenil)pirrolidin-3-ilo diastereómero A y diastereómero B:

Se añadió 1 ml de ácido nítrico fumante a 57 mg de N-(4-(3-((t-butil(dimetil)silil)oxi)pirrolidin-2- il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El líquido de reacción se vertió en una solución mixta de hielo-bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el

diastereómero A y diastereómero B del compuesto del título cada uno en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 7) Producción de acetato de 1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6- il)pirrolidin-3-ilo diastereómero A:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(metanosulfonil)fenol y acetato de (1-acetil-2-(2-fluoro-5-nitro-4-((piridin-2-ylcarbonil)amino)fenil)pirrolidin-3-ilo diastereómero A.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,86 - 2,42 (8H, m), 3,04 - 3,10 (3H, m), 3,72 - 4,02 (2H, m), 5,06 - 5,38 (2H, m), 7,08 - 7,70 (5H, m), 7,83 - 7,97 (3H, m), 8,34 - 8,42 (1H, m), 8,61 - 8,68 (1H, m), 10,54 - 10,65 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 469:

1-Acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ol diastereómero A

Se añadieron 5 mg de carbonato de potasio a una solución en metanol (2 ml) de 14 mg de acetato de (1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ilo diastereómero A obtenido en el ejemplo 468, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 2,47 (5H, m), 3,05 y 3,08 (3H, s), 3,70 - 3,97 (2H, m), 4,29 - 4,45 (1H, m), 5,00 - 5,32 (1H, m), 7,00 - 7,67 (5H, m), 7,81 - 7,96 (2H, m), 8,00 - 8,42 (1H, m), 8,60 - 8,69 (1H, m), 10,62 - 10,85 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 470:

6-(1-Acetil-4,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Se añadieron 2 mg trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre a una solución en cloroformo (1 ml) de 2 mg de 1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ol diastereómero A obtenido en el ejemplo 469, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 15/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 4,43 (10H, m), 7,03 - 7,80 (6H, m), 7,82 - 7,95 (3H, m), 8,32 - 8,46 (1H, m), 8,60 - 8,71 (1H, m), 10,38 - 10,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 475 [M+H]

267

Ejemplo 471:

Acetato de 1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ilo diastereómero B

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 468 (etapa 7) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando acetato de (1-acetil-2-(2-fluoro-5-nitro-4-((piridin-2-ylcarbonil)amino)fenil)pirrolidin-3-ilo diastereómero B obtenido en el ejemplo 468 (etapa 6).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,72 - 2,30 (8H, m), 3,02 - 3,08 (3H, m), 3,64 - 3,99 (2H, m), 5,26 - 5,47 (1H, m), 5,58 - 5,72 (1H, m), 7,09 - 7,73 (5H, m), 7,82 - 7,94 (3H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 8,60 - 8,70 (1H, m), 10,47 - 10,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 535 [M+H]

Ejemplo 472:

1-Acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ol diastereómero B

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 469 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando acetato de (1-acetil-2-(5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-3-ilo diastereómero B obtenido en el ejemplo 471.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,78 - 2,25 (5H, m), 3,03 - 3,10 (3H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 4,50 - 4,68 (1H, m), 5,27 - 5,45 (1H, m), 7,03 - 7,73 (5H, m), 7,81 - 7,96 (3H, m), 8,32 - 8,45 (1H, m), 8,60 - 8,69 (1H, m), 10,51 - 10,82 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 473:

1-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)piperidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-hidroxifenil)piperidin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,74 - 2,62 (13H, m), 3,52 - 3,87 (4H, m), 5,18 - 5,36 (1H, m), 6,71 - 7,64 (7H, m), 7,76 - 7,90 (1H, m), 8,26 - 8,41 (1H, m), 8,56 - 8,68 (1H, m), 10,98 - 11,33 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 474:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-fenilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-fenilpiridin-3-ol.

267

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,50 (7H, m), 3,40 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,90 - 8,00 (11H, m), 8,20 - 8,45 (1H, m), 8,50 - 8,70 (2H, m), 10,60 - 10,90 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 475:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(2-fluorofenil)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$)δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,45 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,05 (10H, m), 8,30 - 8,45 (1H, m), 8,50 - 8,70 (2H, m), 10,80 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 476:

1-(2-(6-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando (3-fluoro-4-metanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$)δ: 1,87 - 2,38 (4H, m), 2,85 - 3,27 (5H, m), 3,60 - 3,95 (2H, m), 5,20 - 5,41 (1H, m), 6,83 - 7,00 (1H, m), 7,28 - 7,40 (4H, m), 7,81 - 7,98 (2H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 477:

1-(4-{[6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridina-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-yl]oxi}fenil)pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-hidroxifenil)pirrolidin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,40 (6H, m), 2,62 (2H, m), 3,55 - 3,95 (4H+1/2H, m), 5,28 (1/2H, m), 6,90 - 7,10 (3H, m), 7,35 (1H+1/2H, m), 7,45 - 7,65 (2H+1/2H, m), 7,85 (1H, m), 8,34 (1H, m), 8,61 (1H, m), 10,4 - 10,8 (1H,a)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 478:

1-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)piridin-2 (1H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-hidroxifenil)piridin-2 (1H)-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,72 - 2,42 (7H, m), 3,48 - 3,86 (2H, m), 5,15 - 5,52 (1H, m), 6,19 - 6,32 (1H, m), 6,61 - 6,73 (1H, m), 6,80 - 7,66 (9H, m), 7,77 - 7,89 (1H, m), 8,32 - 8,41 (1H, m), 8,52 - 8,65 (1H, m),

269

11,07 - 11,48 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 479:

monotrifluoroacetato de 5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2,2'-bipiridina

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2,2'-bipiridin-5-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,80 (7H, m), 3,60 - 4,05 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 7,50 - 7,90 (4H, m), 8,00 - 8,15 (1H, m), 8,15 - 8,25 (1H, m), 8,30 - 8,40 (1H, m), 8,45 - 8,60 (1H, m), 8,60 - 9,00 (5H, m)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 480:

N-(2-(2-(6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-metanosulfonamida

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 y 178 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 162 (etapa 7) y N-t-butoxicarbonil-glicina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,93 - 2,14 (3H, m), 2,06 - 2,27 (1H, m), 2,86 y 2,95 (total 3H, cada s), 3,13 (3H, s), 3,43 - 4,08 (4H, m), 5,20 - 5,38 (1H, m), 7,20 - 7,60 (5H, m), 7,93 - 8,02 (3H, m), 8,23 - 8,30 (1H, m), 8,74 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 570 [M+H]

Ejemplo 481:

Etil (2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbamato

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 171 y 181 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 162 (etapa 7) y N-t-butoxicarbonil-glicina.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,18 y 1,23 (total 3H,cada t, J = cada 7,1 Hz), 1,93 - 2,14 (3H, m), 2,22 - 2,44 (1H, m), 3,12 y 3,13 (total 3H,cada s), 3,30 - 4,13 (6H, m), 5,24 - 5,33 (1H, m), 7,20 - 7,60 (5H, m), 7,93 - 8,01 (3H, m), 8,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,73 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 564 [M+H]

Ejemplo 482:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-bromofenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A

(Etapa 1) Producción de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida

269

enantiómero A y enantiómero B:

100 mg de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida obtenida en el ejemplo 338 (etapa 4) se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRAL CEL OD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 60/40/0.1, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 17.8 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 21.0 min) cada en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Producción de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-bromofenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A:

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida enantiómero A obtenida en el ejemplo 482 (etapa 1), y 4-bromofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,56 - 2,41 (7H, m), 3,42 - 3,90 (2H, m), 5,16 - 5,51 (1H, m), 6,78 - 7,66 (7H, m), 7,80 - 7,93 (1H, m), 8,32 - 8,44 (1H, m), 8,54 - 8,67 (1H, m), 11,14 - 11,65 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 483:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-bromofenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida enantiómero B obtenida en el ejemplo 482 (etapa 1), y 4-bromofenol.

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 484:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,51 -2,43 (7H, m), 2,59 - 2,74 (3H, m), 3,50 - 3,93 (2H, m), 5,17 - 5,46 (1H, m), 7,00 - 7,72 (4H, m), 7,82 - 8,13 (2H, m), 8,34 - 8,44 (1H, m), 8,57 - 8,69 (2H, m), 10,75 - 11,14 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 485:

5-(1-Acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de N-(3-fluoro-4-(2-(2-hidroxietil)acryloil)fenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 136 mg de hidruro de sodio al 60 % a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de 1,0 g de N-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida con enfriamiento con hielo, y el líquido de

271

reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadieron a él gota a gota 1,53 ml de n-butillitio (solución 2,66 M de hexano), y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron 0,36 ml de 3-metilenedihidrofurano-2 (3H)- ona al líquido de reacción a la misma temperatura, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y después se calentó hasta 0°C, y se agitó durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la temperatura de reacción a la misma temperatura, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 2) Producción de N-(4-(1,4-dihidroxi-2-metilbutil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 150 mg de borohidruro de sodio a una solución en metanol (8 ml) de 320 mg de N- (3-fluoro-4-(2-(2-hidroxietil)acryloil)fenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 3) Producción de N-(4-(1-acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

0,18 ml de trietilamina y 0,07 ml de cloruro de metanosulfonilo se añadieron en orden a una solución en cloroformo (5 ml) de 100 mg de N-(4-(1,4-dihidroxi-2-metilbutil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 23 mg de azida de sodio a una solución en dimetilformamida (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua a él, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 50 mg de borohidruro de sodio y 5 mg de sulfato de cobre pentahidrato en orden a una solución en metanol (5 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 15 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a él, se extrajo con cloroformo y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 0,08 ml de trietilamina, 0,07 ml de anhídrido acético y 5 mg de N,N-4-dimetilaminopiridina se añadieron en orden a una solución en cloroformo (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida,

271

y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 4) Producción de N-(4-(1-acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 1 ml de ácido nítrico fumante 70 mg de N-(4-(1-acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se vertió en una mezcla de hielo-bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y se secó con carbonato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 20/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de 5-(1-acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-metilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida y 4-(metanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81 - 2,73 (9H, m), 3,03 - 3,11 (3H, m), 3,36 - 3,99 (2H, m), 4,65 - 5,43 (1H, m), 7,00 - 7,75 (5H,), 7,81 - 7,79 (3H, m), 8,32 - 8,45 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m), 10,51 - 10,82 (1H,a)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 486:

6-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 3,00 (13H, m), 3,40 - 3,95 (2H, m), 5,00 - 5,50 (1H, m), 6,60 - 7,80 (5H, m), 7,80 - 8,20 (2H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m), 10,80 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 467 [M+H]

Ejemplo 487:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(1H-imidazol-1-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,50 (2H, m), 5,20 - 6,00 (1H, m), 6,80 - 8,80 (13H, m)

IEP-EM (m/e): 465 [M+H]

Ejemplo 488:

6-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-1-metil-[1,2,3,4]-tetrahidronaftalen-1-ol

Se añadieron 0,050 ml de bromuro de metil magnesio (solución 5,0 M en tetrahidrofurano) a una solución en tetrahidrofurano (0,5 ml) de 7 mg de 6-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona obtenida en el ejemplo 486, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,80 (16H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,10 - 5,50 (1H, m), 6,60 - 7,90 (7H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 465 [M+H]

Ejemplo 489:

6-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-[1,2,3,4]-tetrahidronaftalen-1-ol

Se añadieron 5 mg de borohidruro de sodio a una solución en tetrahidrofurano (0,5 ml) de 7 mg de 6-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona obtenida en el ejemplo 486, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 2,50 (14H, m), 4,00 - 6,00 (3H, m), 6,80 - 8,50 (9H, m)

IEP-EM (m/e): 469 [M+H]

Ejemplo 490:

5-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol diastereómero A

(Etapa 1) Producción de (2Z)-4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluorobut-2-enoato de etilo:

Una solución de tetrahidrofurano (40 ml) de 2,0 g de (dietoxifosforil)(fluoro)acetato de etilo se enfrió a -78°C, y después se añadieron gota a gota a ella 3,4 ml de n-butillitio (solución 2,66 M en hexano), y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron 2,1 ml de ((t-butil)dimetil)silil)oxi)acetaldehído al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la misma temperatura, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, y se calentó hasta temperatura ambiente, y después se extrajo con acetato

de etilo. Esto se secó con sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 2) Producción de N-(4-((2Z)-4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluorobut-2-anonil)-3-fluorofenil) piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 136 mg de hidruro de sodio al 60 % a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 1,0 g de N-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadieron gota a gota a él 1,53 ml de n-butil litio (solución 2,66 M en hexano), y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la misma temperatura, se añadieron 1,07 g de (2Z)-4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluorobut-2-anoato de etilo al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción a la misma temperatura, se calentó hasta temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 3) N-(4-(4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluoro-1-hidroxibutil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 100 mg de catalizador de paladio al 10% - carbono a una solución en metanol (20 ml) de 300 mg de N-(4-((2Z)-4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluorobut-2-anonil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, y en una atmósfera de hidrógeno, el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 50 mg de borohidruro de sodio a una solución en metanol (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 100/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 4) Producción de N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridin-2-carboxamida diastereómero A y diastereómero B:

Se añadieron 46 mg de trietilamina y 39 mg de cloruro de metanosulfonilo a una solución en cloroformo (5 ml) de 100 mg de N-(4-(4-((t-butil(dimetil)silil)oxi)-2-fluoro-1-hidroxibutil)-3-fluorofenil) piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con cloroformo, y se secó

275

con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 22 mg de azida de sodio a una solución en dimetilformamida (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió, se añadió agua a él, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 0,3 ml de fluoruro de tetrabutilammonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución en tetrahidrofurano (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 46 mg de trietilamina y 39 mg de cloruro de metanosulfonilo en orden a una solución en cloroformo (5 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 10 mg de sulfato de cobre pentahidrato y 50 mg de borohidruro de sodio se añadieron en orden a una solución en metanol (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a él, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y 46 mg de trietilamina, 35 mg de anhídrido acético y 5 mg de N,N-4-dimetilaminopiridina se añadieron en orden a una solución en cloroformo (4 ml) del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (cloroformo/metanol = 30/1) obteniendo a diastereómero A y a diastereómero B del compuesto del título cada uno en forma de una sustancia oleosa incolora.

(Etapa 5) Producción de 5-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol diastereómero A:

Se añadieron 0,5 ml de ácido nítrico fumante a 18 mg de N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-3- fluorofenil)piridin-2-carboxamida diastereómero A, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción se vertió en una mezcla de hielo-bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando el producto bruto resultante y 4-(metanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,85 - 2,40 (5H, m), 3,06 y 3,09 (3H, s), 3,79 - 4,08 (2H, m), 4,96 - 5,62 (2H, m), 7,05 - 7,70 (5H, m), 7,83 - 7,99 (3H, m), 8,34 - 8,43 (1H, m), 8,61 - 8,69 (1H, m), 10,58 - 10,84 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 491:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-5-(4-(2-thienil)fenoxi)-1H-bencimidazol

276

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-tienil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,45 (7H, m), 3,40 - 4,00 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,00 (11H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 492:

2-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4-hidroxifenil)-1H-isoindol-1,3-(2H)- diona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,40 (7H, m), 3,40 - 4,05 (2H, m), 5,05 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,20 (12H, m), 8,30 - 8,70 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 544 [M+H]

Ejemplo 493:

5-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol diastereómero B

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 490 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida diastereómero B obtenida en el ejemplo 490 (etapa 4).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,45 (5H, m), 3,05 y 3,08 (3H, s), 3,61 - 4,31 (2H, m), 5,08 - 5,54 (2H, m), 7,03 - 7,80 (5H, m), 7,81 - 7,97 (3H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 8,60 - 8,68 (1H, m), 10,52 - 10,75 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 494:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91 y 2,15 (total 3H, cada s), 1,97 - 2,20 (3H, m), 2,22 - 2,58 (1H, m), 2,63 y 2,64 (total 3H, cada s), 3,62 - 4,00 (2H, m), 5,34 - 5,42 (1H, m), 7,22 - 7,68 (7H, m), 7,94 - 8,05 (1H, m), 8,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,76 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 495:

Etil 5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridina-2-carboxilate

276

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de etilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 - 1,50 (3H, m), 1,50 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 3,90 (2H, m), 4,35 - 4,60 (2H, m), 5,10 - 5,45 (1H, m), 6,90 - 7,70 (4H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,00 - 8,20 (1H, m), 8,30 - 8,80 (3H, m), 10,60 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 472 [M+H]

Ejemplo 496:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-pirazin-2-ilfenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-pirazin-2-ilfenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 - 2,40 (7H, m), 3,60 - 3,90 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,05 (8H, m), 8,30 - 8,80 (4H, m), 8,90 - 9,10 (1H, m), 10,40 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 497:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(1H-indol-5-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1H-indol-5-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,40 (7H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,40 - 6,60 (1H, m), 6,80 - 8,00 (7H, m), 8,20 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 438 [M+H]

Ejemplo 498:

(2-(2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)metilamina

(Etapa 1) Producción de diclorhidrato de (3-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)amina:

Se añadieron 100 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N -dioxano a una solución de 19 g de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 338 (etapa 2) in a mixture de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de metanol, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

(Etapa 2) Producción de 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida:

39 ml de piridina y 24 ml de anhídrido de ácido trifluorocético se añadieron en orden a una solución en cloroformo (200 ml) de 20 g de diclorhidrato de (3-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)amina con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El

líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-nitro-4-(1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida:

Se añadieron 100 ml de ácido nítrico fumante a 28 g de 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il)fenil)acetamida con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua con hielo al líquido de reacción para diluirlo, después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 4) Producción de 2-(4-amino-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidin-1-ilo carboxilato de t-butilo:

Se añadieron 150 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a una solución en tetrahidrofurano (150 ml) de 29 g de 2,2,2-trifluoro-N-(5-fluoro-2-nitro-4-(1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2il)fenil)acetamida con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron 23 ml de de bicarbonato de di-t-butilo al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 5) Producción 2-(4-amino-2-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-5-nitrofenil)pirrolidina-1- carboxilato de t-butilo:

200 mg de 2'-fluorobifenil-4-ol y 184 mg de carbonato de potasio se añadieron a una solución en N,N-dimetilformamida (3 ml) de 288 mg de 2-(4-amino-2-fluoro-5-nitrofenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche at 80°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 5/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 6) Producción de 2-(4,5-diamino-2-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo:

Se añadió 1 ml de níquel de Raney desarrollado a una solución en metanol (5 ml) de 410 mg de 2- (4-amino-2-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-5-nitrofenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se retiró el

279

catalizador a través de filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 7) Producción de 5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol:

Se añadieron 1,6 ml de N-((1E)-piridin-2-ilmetileno)anilina (solución 1 M en metanol) a una solución en metanol (5 ml) de 255 mg de 2-(4,5-diamino-2-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 día. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se añadieron 5 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N - dioxano a 332 mg del residuo resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, se diluyó bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol/amoníaco acuoso = 20/1/0,1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia de color amarillo pálido.

(Etapa 8) Producción de (2-(2-(5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)metilamina:

19 mg de N-(t-butoxicarbonil)-N-metilglicina y 24 mg de monoclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se añadieron en orden a una solución en piridina (1 ml) de 37 mg de 5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 2 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N - dioxano al líquido de reacción, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, y se hizo básico con carbonato sódico acuoso saturado añadido a él, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (6H, m), 2,80 - 3,05 (1H, m), 3,10 - 4,00 (4H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,95 - 7,70 (11H, m), 7,75 - 7,95 (1H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 499:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante

279

280

el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,40 (7H, m), 2,50 - 2,80 (3H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 7,80 (4H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,05 - 8,30 (1H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,80 (2H, m), 10,50 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 500:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-([1,3,4]oxadiazol-2-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,40 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 7,80 (4H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,05 - 8,80 (5H, m), 10,50 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 501:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-5-(4-pirimidin-2-ilfenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-pirimidin-2-ilfenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 y 2,13 (total 3H, cada s), 1,94 - 2,53 (4H, m), 3,62 - 3,80 (1H, m), 3,80 - 4,00 (1H, m), 5,38 - 5,46 (1H, m), 7,16 - 7,56 (6H, m), 7,95 - 8,04 (1H, m), 8,24 - 8,33 (1H, m), 8,46 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,70 - 8,79 (1H, m), 8,83 - 8,85 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 477 [M+H]

Ejemplo 502:

1-((5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)metil)pirrolidina-2,5-diona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidina-2,5-diona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,46 (7H, m), 2,74 - 2,86 (4H, m), 3,53 - 3,90 (2H, m), 4,76 - 4,87 (2H, m), 5,18- 5,48 (1H, m), 6,76 - 7,67 (5H, m), 7,80 - 7,91 (1H, m), 8,28 - 8,44 (2H, m), 8,57 - 8,67 (1H, m), 11,07 - 11,41 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 503:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-5-((6-(5-(trifluorometil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-

286

281

1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-(trifluorometil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,89 - 2,54 (7H, m), 3,84 - 4,01 (2H, m), 5,32 - 5,42 (1H, m), 7,20 - 7,80 (4H, m), 7,98 - 8,03 (1H, m), 8,24 - 8,37 (2H, m), 8,60 - 8,65 (1H, m), 8,73 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 536 [M+H]

Ejemplo 504:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-cloropiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,80 - 8,50 (3H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 434 [M+H]

Ejemplo 505:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-bromopiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,70 - 8,00 (1H, m), 8,05 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478,480 [M+H]

Ejemplo 506:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metoxipiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metoxipiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 4,10 (5H, m), 5,10 - 5,70 (1H, m), 6,60 - 7,70 (5H, m), 7,70 - 7,95 (1H, m), 7,95 - 8,10 (1H, m), 8,25 - 8,45 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 507:

5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-6-(1-(metanosulfonil)pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 178 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un

281

procedimiento ordinario pero usando 5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 498 (etapa 7).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,20 (3H, m), 2,20 - 2,50 (1H, m), 2,70 - 3,00 (3H, m), 3,40 - 3,80 (2H, m), 5,10 - 5,40 (1H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 508:

2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 181 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 498 (etapa 7).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,20 (3H, m), 2,20 - 2,50 (1H, m), 3,40 - 3,80 (5H, m), 5,10 - 5,40 (1H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 509:

2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)-N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 336 (etapa 1) y (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 498 (etapa 7).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,20 (3H, m), 2,20 - 2,50 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,84 (3H, s), 3,40 - 3,80 (2H, m), 5,10 - 5,40 (1H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 522 [M+H]

Ejemplo 510:

1-((5-(6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,57 (11H, m), 3,33 - 3,89 (4H, m), 4,48 - 4,64 (2H, m), 5,20 - 5,51 (1H, m), 6,77- 7,67 (5H, m), 7,77 - 7,90 (1H, m), 8,27 - 8,42 (2H, m), 8,56 - 8,66 (1H, m), 11,16 - 11,53 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 497 [M+H]

Ejemplo 511:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(3-metil-1H-[1,2,4]-triazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(3-metil-1H-[1,2,4]-triazol-5-il)fenol.

283

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,76 - 2,82 (10H, m), 3,50 - 3,90 (2H, m), 5,13 - 5,59 (1H, m), 6,64 - 8,04 (8H, m), 8,23 - 8,64 (2H, m)

IEP-EM (m/e): 480 [M+H]

Ejemplo 512:

6-(1-(Difluoroacetil)pirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 498 (etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido difluoroacético.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,50 (4H, m), 3,60 - 4,20 (2H, m), 5,20 - 6,20 (2H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 529 [M+H]

Ejemplo 513:

2-(2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 498 (etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido acetoxiacético.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,40 (7H, m), 3,40 - 4,00 (2H, m), 4,05 - 4,80 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 551 [M+H]

Ejemplo 514:

(5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)metanol

Se añadieron 20 mg de hidruro de litio y aluminio a una solución en tetrahidrofurano (2 ml) de 90 mg de 5-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridina-2-carboxilato de etilo obtenido en el ejemplo 495 con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 4,70 - 4,85 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,70 - 7,95 (1H, m), 8,30 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

284

Ejemplo 515:

2-(2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il-2-oxoetanol

Se añadieron 10 mg de carbonato de potasio a una solución en metanol (0,5 ml) de 11 mg de 2-(2-(5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo obtenido en el ejemplo 513, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,50 (4H, m), 3,40 - 4,20 (4H, m), 5,05 - 5,70 (1H, m), 6,90 - 8,10 (12H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 516:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(fluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,050 ml de tricloruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre a una solución en cloroformo (1 ml) de 17 mg de (5-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)metanol obtenido en el ejemplo 514 con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,05 - 5,60 (3H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,70 - 7,95 (1H, m), 8,30 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 11,00 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 432 [M+H]

Ejemplo 517:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(3-metil[1,2,4]-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,65 - 2,57 (10H, m), 3,48 - 3,93 (5H, m), 5,17 - 5,52 (1H, m), 6,82 - 7,67 (7H, m), 7,80 - 7,91 (1H, m), 8,34 - 8,44 (1H, m), 8,57 - 8,67 (1H, m), 11,32 - 11,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 518:

284

285

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,83 - 2,40 (7H, m), 3,58 - 3,90 (2H, m), 4,15 y 4,19 (total 3H, cada s), 5,16 - 5,48 (1H, m), 6,93 - 7,78 (7H, m), 7,80 - 7,91 (1H, m), 8,34 - 8,42 (1H, m), 8,56 - 8,65 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 519:

6-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi-N-metilpiridina-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-hidroxi-N-metilpiridina-2-carboxamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 2,90 - 3,10 (3H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 7,70 (3H, m), 7,70 - 8,00 (2H, m), 8,10 - 8,50 (3H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 457 [M+H]

Ejemplo 520:

3-(5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(5-hidroxipiridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 4,10 - 4,35 (2H, m), 4,40 - 4,60 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (4H, m), 7,70 - 8,00 (1H, m), 8,10 - 8,50 (3H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,70 - 11,10 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 521:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(6-metilpiridin-3-ilsulfanil)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metilpiridina-3-tiol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,50 (10H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,00 (6H, m), 8,20 - 8,70 (3H, m)

IEP-EM (m/e): 430 [M+H]

Ejemplo 522:

Metil 5-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)nicotinate

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo

285

286

procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-hidroxinicotinato de metilo.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,89 y 2,14 (total 3H, cada s), 1,96 - 2,20 (3H, m), 2,32 - 2,54 (1H, m), 3,63 - 3,90 (2H, m), 3,93 (3H, s), 5,37 - 5,41 (1H, m), 7,20 - 7,57 (3H, m), 7,92 - 8,03 (2H, m), 8,30 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,65 - 8,67 (1H, m), 8,74 - 8,78 (1H, m), 8,89 - 8,92 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 458 [M+H]

Ejemplo 523:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metiltio)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metiltiopiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,70 (10H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 8,10 (6H, m), 8,20 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,70 - 11,10 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 446 [M+H]

Ejemplo 524:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(1,3-dimetil-1H-[1,2,4]-triazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(1,3-dimetil-1H-[1,2,4]-triazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,79 - 2,2,53 (10H, m), 3,50 - 3,90 (5H, m), 5,19 - 5,30 (1H, m), 6,87 - 7,66 (5H, m), 7,77- 7,91 (1H, m), 7,96 - 8,10 (2H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 8,56 - 8,67 (1H, m), 10,82 - 11,08 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 525:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(1,5-dimetil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(1,5-dimetil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,79 - 2,53 (10H, m), 3,50 - 3,90 (5H, m), 5,19 - 5,30 (1H, m), 6,87 - 7,66 (5H, m), 7,77 - 7,91 (1H, m), 7,96 - 8,10 (2H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 8,56 - 8,67 (1H, m), 10,82 - 11,08 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 526:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 3) a (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante

286

287

combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 338 (etapa 2) y ácido pirazina-2-carboxílico y 2'-fluorobifenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,80 (10H, m), 8,50 - 8,90 (2H, m), 9,40 - 10,00 (1H, m), 10,50 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 527:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-cloro-3-piridinol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,89 y 2,15 (total 3H, cada s), 1,94 - 2,20 (3H, m), 2,29 - 2,49 (1H, m), 3,62 - 3,97 (2H, m), 5,32 - 5,40 (1H, m), 7,17 - 7,63 (4H, m), 7,94 - 8,04 (1H, m), 8,26 - 8,41 (3H, m), 8,73 - 8,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 434 [M+H]

Ejemplo 528:

1-(5-(6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(5-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,79 - 2,43 (9H, m), 2,58 - 2,71 (2H, m), 3,53 - 3,89 (2H, m), 3,98 - 4,17 (2H, m), 5,21 - 5,57 (1H, m), 6,77 - 7,57 (4H, m), 7,74 - 8,66 (5H, m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 529:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metilpiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (10H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,65 - 7,80 (4H, m), 8,20 - 8,40 (1H, m), 8,50 -8,70 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,60 - 11,40 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 415 [M+H]

Ejemplo 530:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,43 (7H, m), 3,57 - 3,92 (2H, m), 5,19 - 5,46 (1H, m), 6,98 - 8,43 (7H, m), 8,55 - 8,87 (3H, m), 10,53 - 10,74 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 468 [M+H]

Ejemplo 531:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(1,3-oxazol-4-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(1,3-oxazol-4-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,89 - 2,20 (6H, m), 2,28 - 2,50 (1H, m), 3,62 - 4,00 (2H, m), 5,39 - 5,50 (1H, m), 7,12 - 7,53 (5H, m), 7,80 - 7,89 (2H, m), 7,93 - 8,04 (1H, m), 8,24 - 8,33 (3H, m), 8,70 - 8,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 532:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-cloropiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 3,95 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,65 - 8,30 (5H, m), 8,40 - 8,70 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,60 - 11,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 435 [M+H]

Ejemplo 533:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 - 2,19 (6H, m), 2,27 - 2,51 (1H, m), 3,61 - 4,00 (2H, m), 4,43 y 4,44 (total 3H, cada s), 5,38 - 5,46 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 - 7,60 (2H, m), 8,11 - 8,19 (2H, m), 8,67 - 8,70 (1H, m), 8,77 (1H, s a), 9,46 (1H, d, J = 8,6 Hz)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 534:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-bromopiridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-bromopiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,60 - 3,95 (2H, m), 5,20 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 8,40 (5H, m), 8,50 - 8,80 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,40 - 11,10 (1H, m)

284

IEP-EM (m/e): 479,481 [M+H]

Ejemplo 535:

5-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A y enantiómero B

10 mg de 5-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol diastereómero B obtenido en el ejemplo 493 se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 40/60/0.1, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 10,5 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 19,0 min) cada uno en forma de un sólido de color blanco.

Enantiómero A:

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Enantiómero B:

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 536:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,88 y 2,02 (total 3H, cada s), 1,93 - 2,20 (3H, m), 2,28 - 2,50 (1H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 4,47 y 4,48 (total 3H, cada s), 5,32 - 5,42 (1H, m), 7,22 - 7,70 (4H, m), 7,95 - 8,02 (1H, m), 8,25 - 8,32 (2H, m), 8,61 - 8,64 (1H, m), 8,73 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 537:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91 y 2,16 (total 3H, cada s), 2,00 - 2,20 (3H, m), 2,38 - 2,55 (1H, m), 3,63 - 4,01 (2H, m), 4,50 y 4,51 (total 3H, cada s), 5,35 - 5,44 (1H, m), 7,33 - 7,60 (2H, m), 7,66 - 7,73 (1H, m), 8,27 - 8,34 (1H, m), 8,65 - 8,67 (1H, m), 8,71 - 8,73 (1H, m), 8,78 - 8,80 (1H, m), 9,48 - 9,50 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 538:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante

289

290

combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91 - 2,20 (6H, m), 2,33 - 2,52 (1H, m), 3,60 - 4,00 (2H, m), 4,48 - 4,90 (3H, m), 5,37 - 5,44 (1H, m), 7,22 - 7,68 (4H, m), 7,97 - 8,04 (1H, m), 8,19 - 8,23 (1H, m), 8,25 - 8,31 (1H, m), 8,55 - 8,59 (1H, m), 8,74 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 539:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91 y 2,16 (total 3H, cada s), 1,96 - 2,20 (3H, m), 2,33 - 2,54 (1H, m), 2,63 y 2,64 (total 3H, cada s), 3,64-4,00 (2H, m), 5,38-5,43 (1H, m), 7,32 - 7,57 (4H, m), 7,61 - 7,68 (2H, m), 8,70 - 8,73 (1H, m), 8,78 - 8,80 (1H, m), 9,47 - 9,49 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 540:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,48 (7H, m), 3,50 - 3,92 (2H, m), 5,14 - 5,57 (1H, m), 6,41 - 6,50 (1H, m), 6,80 - 8,03 (7H, m), 8,17 - 8,67 (4H, m), 11,00 - 11,27 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 541:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-5-((6-(1H-[1,2,4]-triazol-1-il)piridin-3-il)oxi-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(1H-[1,2,4]-triazol-1-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,62 - 2,45 (7H, m), 3,52 - 3,90 (2H, m), 5,20 - 5,55 (1H, m), 6,79 - 8,68 (10H, m), 9,02 - 9,13 (1H, m), 11,17 - 11,52 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 467 [M+H]

Ejemplo 542:

5-(4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A y enantiómero B

59.0 mg de 5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtained mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 2) a (etapa 7) usando 4-(2-metil- 2H-tetrazol-5-il)fenol se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución

290

291

óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: etanol/2-propanol/dietilamina = 25/75/0.1, caudal: 12 a 18 ml/min), en un enantiómero A y un enantiómero B. (Tiempo de retención: enantiómero A 13.5 min; enantiómero B 30.8 min, CHIRALPAK AD 4.6 mmφ × 250 mmL (de Daicel Chemical), fase móvil: etanol/2-propanol/dietilamina = 25/75/0.1, caudal: 1 ml/min).

Ejemplo 543:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A

Se añadieron 0,006 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (1 ml) de 24,7 mg de 5- (4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A obtenido en el ejemplo 542, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 - 2,20 (6H, m), 2,24 - 2,49 (1H, m), 3,66 - 4,00 (2H, m), 5,37 - 5,46 (1H, m), 7,12 - 7,60 (5H, m), 7,94 - 8,04 (1H, m), 8,04 - 8,20 (2H, m), 8,29 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,68 - 8,78 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 544:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B

Se añadieron 0,007 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (1 ml) de 30.9 mg de 5- (4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B obtenido en el ejemplo 542, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

IEP-EM (m/e): 481 [M+H]

Ejemplo 545:

5-(1-Acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómeros A, B, C y D

Una mezcla de los cuatro componentes del compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 485 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-metildihidrofurano-2 (3H)-ona. 15 mg de la mezcla resultante de los cuatro componentes se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRAL-CEL OD-H 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 80/20/0.1), en un enantiómero A (tiempo de retención; 13.67 min), un enantiómero B (tiempo de retención: 15,24 min), enantiómero C (tiempo de retención: 18,96 min) y enantiómero D (tiempo de retención: 22,90 min)

292

cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Enantiómero A:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,23 - 1,38 (3H, m), 1,50 - 2,57 (7H, m), 3,04 y 3,08 (3H, s), 4,24 - 4,60 (1H, m), 5,18 - 5,43 (1H, m), 6,92 - 7,83 (5H, m), 7,83 - 7,98 (3H, m), 8,34 - 8,43 (1H, m), 8,60 - 8,67 (1H, m), 10,84 - 11,33 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Enantiómero B:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,22 - 2,20 (9H, m), 2,23 - 2,45 (1H, m), 3,04 y 3,08 (3H, s), 4,10 - 4,22 (1H, m), 5,09 - 5,23 (1H, m), 7,04 - 7,70 (5H, m), 7,83 - 7,97 (3H, m), 8,34 - 8,48 (1H, m), 8,61 - 8,69 (1H, m), 10,73 - 11,16 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Enantiómero C:

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Enantiómero D:

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 546:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,88-2,20 (6H, m), 2,21 - 2,31 (1H, m), 3,61 - 4,00 (2H, m), 4,46 y 4,47 (total 3H, cada s), 5,34 - 5,44 (1H, m), 7,22 - 7,71 (3H, m), 8,18 - 8,25 (1H, m), 8,50 - 8,60 (1H, m), 8,65 - 8,70 (1H, m), 8,72 - 8,80 (1H, m), 9,44 - 9,47 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 547:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 - 2,20 (6H, m), 2,22 - 2,71 (1H, m), 3,53 (3H, s), 5,38 - 5,46 (1H, m), 5,96 y 5,97 (total 3H, cada s), 7,20 - 7,56 (5H, m), 7,95 - 8,03 (1H, m), 8,17 - 8,22 (2H, m), 8,29 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,73 - 8,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 548:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo

292

293

procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(metoximetil)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,43 (7H, m), 3,34 - 3,91 (5H, m), 4,45 - 4,59 (2H, m), 5,20 - 5,52 (1H, m), 6,86 - 7,67 (5H, m), 7,80 - 7,90 (1H, m), 8,29 - 8,48 (2H, m), 8,55 - 8,67 (1H, m), 10,87 - 11,27 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 444 [M+H]

Ejemplo 549:

2-(2-(5-(4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 168 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 2) a (etapa 7) pero usando 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,94 - 2,16 (3H, m), 2,23 - 2,48 (1H, m), 3,57 - 4,34 (4H, m), 4,43 y 4,44 (total 3H, cada s), 5,27 - 5,52 (1H, m), 7,17 - 7,57 (5H, m), 7,94 - 8,04 (1H, m), 8,09 - 8,20 (2H, m), 8,24 - 8,32 (1H, m), 8,69 - 8,81 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 497 [M+H]

Ejemplo 550:

6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-carboxamida diastereómero B obtenida en el ejemplo 493 y 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 2,43 (5H, m), 2,68 y 2,70 (3H, s), 3,64 - 4,40 (2H, m), 5,19 - 5,40 (1H, m), 5,42 - 5,64 (1H, m), 7,02 - 7,79 (4H, m), 7,80 - 7,92 (1H, m), 8,00 - 8,12 (1H, m), 8,35 - 8,42 (1H, m), 8,60 - 8,75 (2H, m), 10,50 - 10,68 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 500 [M+H]

Ejemplo 551:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,68 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,90 y 2,13 (total 3H, cada s), 1,97 - 2,20 (3H, m), 2,29 - 2,53 (1H, m), 3,62 - 4,00 (2H, m), 4,73 - 7,79 (2H, m), 5,37 - 5,47 (1H, m), 7,19 - 7,60 (5H, m), 7,93 - 8,03 (1H, m), 8,10 - 8,20 (2H, m), 8,23 - 8,33 (1H, m), 8,74 (1H, s s)

29:

294

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 552:

2-(5-(4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 184 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol obtenido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 2) a (etapa 7) pero usando 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,97 - 2,10 (3H, m), 2,28 - 2,41 (1H, m), 3,52 - 3,63 (1H, m), 3,74 - 3,62 (1H, m), 5,26 - 5,41 (1H, m), 7,10 - 7,33 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 - 7,61 (2H, m), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,72 - 8,73 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 553:

6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 550 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-metil-2H- tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,83 - 2,17 (total 3H, cada s), 2,10 - 2,40 (2H, m), 3,62 - 4,21(2H, m), 4,41 y 4,42 (total 3H, cada s), 5,23 - 5,43 (1H, m), 5,46-5,73 (1H, m), 7,10 - 7,65 (5H, m), 7,94 - 8,02 (1H, m), 8,03 - 8,17 (2H, m), 8,27 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,72 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 554:

5'-((2-Piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona enantiómero A y enantiómero B

15.0 mg de 5'-((2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona obtenida mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 (etapa 2) a (etapa 7) pero usando 5'- hidroxi-2H-1,2'-bipiridin-2-ona se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK AD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: 2-propanol, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 23.6 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 50,7 min) cada uno en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 555:

5'-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona enantiómero A

Se añadieron 0,003 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (1 ml) de 6,5 mg de 5'- ((2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona enantiómero A obtenida en el ejemplo 554, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

294

El disolvente de reacción se evaporó aparte, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91 y 2,16 (total 3H, cada s), 1,94 - 2,20 (3H, m), 2,32 - 2,52 (1H, m), 3,63 - 3,98 (2H, m), 5,38 - 5,44 (1H, m), 6,49 - 6,54 (1H, m), 6,63 - 6,68 (1H, m), 7,23 - 7,58 (3H, m), 7,60 - 7,67 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,8, 15,8 Hz), 7,87 - 7,93 (1H, m), 7,95 - 8,01(1H, m), 8,27 - 8,31(1H, m), 8,41(1H, d, J = 2,9 Hz), 8,73 (1H, t, J = 4,7Hz)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 556:

5'-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona enantiómero B

Se añadieron 0,003 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (1 ml) de 5,8 mg de 5'- ((2-piridin-2-il-6-pirrolidin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona enantiómero B obtenida en el ejemplo 554, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de reacción se evaporó aparte, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo una forma quiral del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 557:

6-(Cis-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 5) y 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,84 (2H, m), 1,94 y 2,25 (total 3H, cada s), 3,90 - 4,30 (2H, m), 4,43 (3H, s), 5,28 - 5,50 (1H, m), 5,51 - 5,59 (1H, m), 7,18 - 7,64 (5H, m), 7,94 - 8,01(1H, m), 8,12 - 8,18 (2H, m), 8,25 - 8,29 (1H, m), 8,70 - 8,77 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 499 [M+H]

Ejemplo 558:

3-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(4-hidroxifenil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

296

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 3,90 - 4,25 (2H, m), 4,40 - 4,60 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (7H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,25 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m), 10,50 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 484 [M+H]

Ejemplo 559:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metil piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-metil piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,72 - 2,59 (10H, m), 3,53 - 3,90 (2H, m), 5,20 - 5,55 (1H, m), 6,81 - 7,66 (5H, m), 7,78 - 7,92 (1H, m), 8,28 - 8,43 (2H, m), 8,55 - 8,66 (1H, m), 11,07 - 11,55 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 414 [M+H]

Ejemplo 560:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-pirazin-2-ilpiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 - 2,40 (7H, m), 3,60 - 3,90 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 7,00 - 7,80 (4H, m), 7,80 - 8,00 (1H, m), 8,30 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,80 (4H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,40 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 561:

6-(Cis-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 5) y 2'-fluorobifenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 - 2,80 (6H, m), 3,80 - 4,40 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 7,00 - 7,70 (11H, m), 7,75 - 7,95 (1H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,75 (1H, m), 10,60 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 562:

6-(Cis-1-acetil-4-fluoropirrolidin-2-il)-5-(4-pirazin-2-ilfenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 5) y 4-pirazin-2-ilfenol.

296

297

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,80 (6H, m), 3,80 - 4,40 (2H, m), 5,20 - 5,50 (1H, m), 7,00 - 7,70 (5H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 7,95 - 8,20 (2H, m), 8,30 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,80 (2H, m), 8,95 - 9,20 (1H, m), 10,60 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 495 [M+H]

Ejemplo 563:

N-((5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-il)metil)acetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)acetamida.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,83 - 2,47 (10H, m), 3,54 - 3,90 (2H, m), 4,48 - 4,59 (2H, m), 5,21 - 5,50 (1H, m), 6,66 - 7,69 (6H, m), 7,79 - 7,91(1H, m), 8,30 - 8,44 (2H, m), 8,54 - 8,69 (1H, m), 10,96 - 11,29 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 471 [M+H]

Ejemplo 564:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-fluoropiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,40 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,00 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,00 - 8,15 (1H, m), 8,25 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 418 [M+H]

Ejemplo 565:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A y enantiómero B

(Etapa 1) Producción de cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 325 (etapa 6) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando cis-1-acetil-2-(5-nitro-2-fluoro-4-((piridin-2-carbonil)-amino)-fenil)-4-acetoxi-pirrolidina obtenida en el ejemplo 325 (etapa 5) y 6-ciano-piridin-3-ol.

(Etapa 2) Producción de cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona enantiómero A y enantiómero B:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 333 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando la cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona racémica obtenida (etapa 1).

Enantiómero A

297

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,91(3Hx1/2, s), 2,22 (3Hx1/2, s), 2,32 - 2,67 (2H, m), 3,95 - 4,30 (2H, m), 5,27 - 5,47 (2H, m), 7,35 - 7,64 (3H, m), 7,85 - 7,92 (1H, m), 7,97 - 7,99 (1H, m), 8,29 (1H, t, J = 7,6Hz), 8,60 (1H, d, J = 3,1Hz), 8,74 (1H, s),

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Enantiómero B

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 566:

6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A

(Etapa 1) Producción de N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-carboxamida enantiómero A y enantiómero B:

300 mg de N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-carboxamida diastereómero B obtenida en el ejemplo 493 se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALCEL OD 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 50/50/0.1, caudal: 10 ml/min), en un enantiómero A y un enantiómero B cada uno en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de 6-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero A:

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-carboxamida enantiómero A y 2'-fluorobifenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,82 - 2,43 (5H, m), 3,63 - 4,36 (2H, m), 5,25 - 5,70 (2H, m), 7,07 - 7,58 (11H, m), 7,74 - 7,90 (1H, m), 8,35 - 8,43 (1H, m), 8,58 - 8,68 (1H, m), 10,37 - 10,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 567:

6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol enantiómero B

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 566 (etapa 2) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridin-2-carboxamida enantiómero B obtenida en el ejemplo 566 (etapa 1).

IEP-EM (m/e): 511 [M+H]

Ejemplo 568:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 565

299

(etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-etanosulfonil-fenol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 (3Hx0,5, s), 2,22 (3Hx0,5, s), 2,25 - 2,75 (2H, m), 3,88 - 4,39 (2H, m), 5,24 - 5,48 (2H, m), 7,23 - 7,75 (5H, m), 7,90 - 8,02 (3H, m), 8,27 - 8,30 (1H, m), 8,73 - 8,75 (1H, m),

IEP-EM (m/e): 509 [M+H]

Ejemplo 569:

3-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona enantiómero A

(Etapa 1) Producción de 2-(2-fluoro-4-((pirazin-2-ilcarbonil)amino)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo:

1,5 g de ácido pirazina-2-carboxílico y 3,1 g de monoclorhidrato de 1-(3-dimetil aminopropil)-3- etilcarbodiimida se añadieron a una solución en piridina (50 ml) de 3 g de 2-(4-amino-2-fluoro-fenil)-pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo obtenido en el ejemplo 338 (etapa 2), y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 2) Producción de diclorhidrato de N-(3-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)pirazina-2-carboxamida:

Se añadieron 50 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N - dioxano a una solución en metanol (50 ml) de 4,4 g de 2-(2-fluoro-4-((pirazin-2-ilcarbonil)amino)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de t-butilo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 3) Producción de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida:

1,5 ml de anhídrido acético se añadió a una solución en piridina (50 ml) de 4,3 g de diclorhidrato de N-(3-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)pirazina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 4) Producción de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazin-2-carboxamida:

Se añadieron 40 ml de ácido nítrico fumante a 3,9 g de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua con hielo, se hizo básico con bicarbonato sódico acuoso saturado, y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó

299

300

con solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 50/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazin-2-carboxamida enantiómero A y enantiómero B:

500 mg de N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazin-2-carboxamida se resolvieron ópticamente, usando una columna de resolución óptica (CHIRALPAK OD-H 2 cmφ × 25 cmL (de Daicel Chemical), fase móvil: hexano/2-propanol = 1/1, caudal: 15 ml/min), en un enantiómero A (tiempo de retención: 18 min) y un enantiómero B (tiempo de retención: 25 min) cada uno en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(Etapa 6) Producción de 3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona enantiómero A:

Una forma quiral del compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(4-hidroxifenil)-1,3-oxazolidin-2-ona y N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazin-2-carboxamida enantiómero A.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 - 2,40 (7H, m), 3,50 - 3,90 (2H, m), 3,90 - 4,20 (2H, m), 4,40 - 4,60 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (6H, m), 8,50 - 8,75 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,30 - 10,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 570:

3-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona enantiómero B

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-(4-hidroxifenil)-1,3-oxazolidin-2-ona y N-(4-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazin-2-carboxamida enantiómero B obtenida en el ejemplo 569 (etapa 5).

IEP-EM (m/e): 485 [M+H]

Ejemplo 571:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(ciclopropilsulfonil)fenol.

300

301

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,90 - 1,20 (2H, m), 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,60 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 7,00 - 8,20 (8H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,55 - 8,80 (1H, m), 10,70 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 503 [M+H]

Ejemplo 572:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(etanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(etanosulfonil)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,00 - 3,20 (2H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,10 - 5,50 (1H, m), 6,90 - 7,80 (5H, m), 7,80 - 8,00 (3H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,75 (1H, m), 10,60 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 573:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 565 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-etanosulfonil-piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,90 - 2,30 (3H, m), 2,00 - 2,80 (2H, m), 3,20 - 3,50 (2H, m), 3,84 - 4,25 (2H, m), 5,27 - 5,45 (2H, m), 7,40 - 7,80 (4H, m), 8,00 - 8,20 (2H, m), 8,24 - 8,40 (1H, m), 8,66 (1H, s), 8,80 (1H, s a)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 574:

Cis-1-(4-fluoro-2-(6-(6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 565 (etapa 1) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,90 - 2,30 (3H, m), 2,00 - 2,80 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,84 - 4,40 (2H, m), 5,30 - 5,45 (2H, m), 7,25 - 7,80 (4H, m), 7,90 - 8,40 (3H, m), 8,55 - 8,68 (1H, m), 8,75 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 500 [M+H]

Ejemplo 575:

5-((6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-fluoro-

302

2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida enantiómero B obtenida en el ejemplo 566 (etapa 1) y 5-hidroxipiridina-2-carbonitrilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,54 - 2,45 (5H, m), 3,61 - 4,34 (2H, m), 5,09 - 5,54 (2H, m), 7,01 - 7,95 (6H, m), 8,34 - 8,47 (1H, m), 8,54 - 8,73 (2H, m), 10,66 - 10,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 576:

6-(1-Acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 575 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,54 - 2,45 (5H, m), 3,61 - 4,34 (2H, m), 5,09 - 5,54 (2H, m), 7,01 - 7,95 (6H, m), 8,34 - 8,47 (1H, m), 8,54 - 8,73 (2H, m), 10,66 - 10,79 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 443 [M+H]

Ejemplo 577:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 570 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-pirazin-2-ilpiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 7,00 - 7,80 (3H, m), 8,20 - 8,45 (1H, m), 8,45 - 8,80 (5H, m), 9,50 - 9,70 (2H, m), 10,40 - 11,30 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 578:

6-(1-Acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-((6-metil piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-(1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida obtenida en el ejemplo 545 y 6-metil piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,30 (7H, m), 2,30 - 2,70 (6H, m), 4,05 - 4,60 (1H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,50 (4H, m), 7,70 - 7,90 (1H, m), 8,15 - 8,20 (1H, m), 8,25 - 8,40 (2H, m), 8,50 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 428 [M+H]

Ejemplo 579:

6-(1-Acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 578 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-cloropiridin-3-ol.

302

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,20 - 2,60 (10H, m), 4,05 - 4,65 (1H, m), 5,10 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 7,70 (4H, m), 7,80 - 8,10 (2H, m), 8,15 - 8,50 (2H, m), 8,60 - 8,80 (1H, m), 10,80 - 11,30 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 448 [M+H]

303

Ejemplo 580:

2-(5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilsulfanil)etanol

20 mg de 2-mercaptoetanol y 10 mg de carbonato de potasio se añadieron en orden a una solución en N,N-dimetil formamida (1 ml) de 20 mg de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(6-cloropiridin-3-il)oxi-2- piridin-2-il-1H-bencimidazol obtenido en el ejemplo 504, y el líquido de reacción se agitó a 120°C durante 5 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,50 (7H, m), 3,20 - 3,40 (2H, m), 3,50 - 4,00 (4H, m), 5,20 - 5,50 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,10 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,60 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 476 [M+H]

Ejemplo 581:

3-(5-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)piridin-2-ilsulfanil)ol-1-ol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 580 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-mercaptopropan-1-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,20 - 3,40 (2H, m), 3,50 - 4,40 (6H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,70 (5H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,20 - 8,50 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 10,80 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 490 [M+H]

Ejemplo 582:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-(5-metil piridin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 462 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-metil picolínico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,86 y 2,10 (total 3H, cada s), 1,92 - 2,43 (4H, m), 2,65 y 2,66 (total 3H, cada s), 3,14 y 3,16 (total 3H,cada s), 3,62 - 3,96 (2H, m), 5,25 - 5,32 (1H, m), 7,23 y 7,25 (total 2H, cada d, J = 8,8 Hz), 7,20 - 7,58 (3H, m), 7,95 y 7,99 (total 2H, cada d, J = 8,8 Hz), 8,38 - 8,42 (1H, m), 9,12 - 9,16 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 583:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-(5-metil pirazin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol

303

304

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 462 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido 5-metil pirazina-2-carboxílico.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,87 - 2,45 (7H, m), 2,66 y 2,67 (total 3H, cada s), 3,14 y 3,16 (total 3H, cada s), 3,63 - 4,00 (2H, m), 5,26 - 5,34 (1H, m), 7,20 - 7,61(4H, m), 7,96 y 7,99 (total 2H,cada d, J = 8,8 Hz), 8,69 (1H, s), 9,32 y 9,34 (total 1H, cada s)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 584:

1-(4-((6-(1-Acetil-3-fluoropiridin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 575 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-hidroxifenil)etanona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,62 - 2,60 (8H, m), 3,60 - 3,98, 4,04 - 4,33 (total 2H,cada m), 5,11 - 5,56 (2H, m), 7,00 - 8,02 (8H, m), 8,33 - 8,48 (1H, m), 8,57 - 8,71(1H, m), 10,76 - 11,09 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 459 [M+H]

Ejemplo 585:

6-(1-Acetil-3-fluoropiridin-2-il)-5-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 575 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-cloropiridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,54 - 2,45 (5H, m), 3,60 - 4,35 (2H, m), 5,20 - 5,60 (2H, m), 6,90 - 7,00, 7,21 - 7,43, 7,60 - 7,93 (total 6H, cada m), 8,22 - 8,45 (2H, m), 8,58 - 8,70 (1H, m),10,63 - 10,90 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 452 [M+H]

Ejemplo 586:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 570 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,47 (7H, m), 2,57 - 2,73 (3H, m), 3,57 - 3,93 (2H, m), 5,21 - 5,48 (1H, m), 7,00 - 7,76 (3H, m), 7,96 - 8,14 (1H, m), 8,52 - 8,68 (3H, m), 9,54 - 9,65 (1H, m), 10,70 - 11,02, 11,53 - 10,66 (total 1H, cada m)

IEP-EM (m/e): 483 [M+H]

Ejemplo 587:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metanosulfonil)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo

304

procedimiento que en el ejemplo 570 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(metanosulfonil)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,51 - 2,47 (7H, m), 3,14 - 3,27 (3H, m), 3,58 - 3,92 (2H, m), 5,14 - 5,40 (1H, m), 7,03 - 7,79 (4H, m), 7,95 - 8,11(1H, m), 8,48 - 8,71(2H, m), 9,56 - 9,66 (1H, m), 10,65 - 10,94, 11,34 - 11,49 (total 1H, cada m)

IEP-EM (m/e): 479 [M+H]

Ejemplo 588:

1-(4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)etanona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 570 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 1-(4-hidroxifenil)etanona.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,53 - 2,61(10H, m), 3,51 - 3,93 (2H, m), 5,14 - 5,47 (1H, m), 6,95 - 7,74 (4H, m), 7,88 - 8,02 (2H, m), 8,53 - 8,68 (2H, m), 9,54 - 9,66 (1H, m), 10,60 - 10,88, 11,43 - 11,54 (total 1H, cada m)

IEP-EM (m/e): 442 [M+H]

Ejemplo 589:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(difluorometoxi)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 338 (etapa 5) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-(difluorometoxi)piridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,92 y 2,18 (total 3H, cada s), 1,98 - 2,57 (4H, m), 3,65 - 4,00 (2H, m), 5,41 - 5,48 (1H, m), 7,03 y 7,07 (total 1H, cada d, J = 8,8Hz), 7,00 - 7,72 (5H, m), 7,94 - 8,00 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,25 (1H, t, J = 7,4Hz), 8,73 (1H, s)

IEP-EM (m/e): 466 [M+H]

Ejemplo 590:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-5-(4-pirazin-2-ilfenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-pirazin-2-ilfenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,60 (7H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,20 - 5,60 (1H, m), 6,70 - 7,80 (4H, m), 7,90 - 8,20 (2H, m), 8,50 - 8,80 (4H, m), 8,95 - 9,20 (1H, m), 9,50 - 9,75 (1H, m), 10,60 - 11,40 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 478 [M+H]

Ejemplo 591:

4-((6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzonitrile

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante

306

combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-cianofenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 3,90 (2H, m), 5,05 - 5,50 (1H, m), 6,65 - 7,80 (6H, m), 8,50 - 8,80 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,40 - 11,20 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 425 [M+H]

Ejemplo 592:

Metil 4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)benzoate

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-hidroxibenzoato de metilo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 - 2,50 (7H, m), 3,50 - 4,00 (5H, m), 5,10 - 5,60 (1H, m), 6,70 - 7,80 (4H, m), 7,90 - 8,20 (2H, m), 8,50 - 8,70 (2H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,60 - 11,60 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 458 [M+H]

Ejemplo 593:

2-(5-((2'-Fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 182 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2'-fluorobifenil-4-ol.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1,60 - 2,60 (4H, m), 3,20 - 4,20 (2H, m), 5,10 - 5,30 (1H, m), 5,60 - 5,90 (2H, m), 6,90 - 7,70 (11H, m), 7,90 - 8,10 (1H, m), 8,20 - 8,40 (1H, m), 8,60 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 494 [M+H]

Ejemplo 594:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenoxi-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 526 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$)δ: 1,60 - 2,80 (10H, m), 3,50 - 4,00 (2H, m), 5,15 - 5,60 (1H, m), 6,70 - 7,80 (5H, m), 7,90 - 8,20 (2H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 9,50 - 9,70 (1H, m), 10,60 - 11,50 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 482 [M+H]

Ejemplo 595:

6-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil benzamida:

5,79 g de clorhidrato de N-metoxi-N-metil amina y 12,4 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetil aminopropil)-carbodiimida se añadieron a una suspensión en piridina (80 ml) de 10 g de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la piridina aparte a presión reducida, y se añadió agua a ello. El depósito resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido

306

307

de color amarillo pálido.

(Etapa 2) Producción de 4-amino-2-fluoro-N-metoxi-N-metil benzamida:

15,2 g de cloruro amónico y 8 g de hierro en polvo se añadieron a una suspensión de 10,84 g de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil benzamida en 60 ml de metanol y 30 ml de agua, y el líquido de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. El líquido de reacción se filtró a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 1/2 obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color marrón.

(Etapa 3) Producción de N-(3-fluoro-4-((N-metoxi-N-metil amino)carbonil)fenil)pirazina-2-carboxamida:

2,56 g de ácido pirazina-2-carboxílico y 4,66 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetil aminopropil)-carbodiimida se añadieron a una solución en piridina (20 ml) de 3,7 g de 4-amino-2-fluoro-N-metoxi-N-metil benzamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la piridina aparte a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 4) Producción de N-(4-((4R)-4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-pentinoil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida:

Se añadieron 10,8 ml de n-butil litio (solución 2,46 M en hexano) a una solución en tetrahidrofurano (80 ml) de 4,92 g de (3R)-3-(terc-butil(dimetil)silil)oxi-1-butino a -78°C, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de 2,7 g de N-(3-fluoro-4-((N-metoxi-N-metil amino)carbonil)fenil)pirazina-2-carboxamida se añadió a ella a -78°C, y el líquido de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(Etapa 5) Producción de N-(4-((4R)-4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-pentanoil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida:

Se añadieron 100 mg de catalizador de paladio al 10 % - carbono a una solución de 513 mg de N- (4-((4R)-4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-pentinoil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida en 5 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de etanol, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración, el disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

307

(disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 1/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 6) Producción de N-(4-((4R)-1,4-dihidro pentil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida:

Se añadieron 89 mg de borohidruro de sodio se añadió a una solución de 340 mg de N-(4-((4R)-4- ((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-pentanoil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida en una mezcla de 10 ml de metanol y 5 ml de tetrahidrofurano, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 1,18 ml de fluoruro de tetrabutilammonio (solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución en tetrahidrofurano (6 ml) del producto bruto resultante con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Etapa 7) Producción de N-(4-((5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida:

0,26 ml de trietilamina y 0,11 ml de cloruro de metanosulfonilo se añadieron a una suspensión en cloroformo (6 ml) de 147 mg de N-(4-((4R)-1,4-dihidro pentil)-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 30 mg de azida de sodio a una solución en dimetil formamida (4 ml) del producto bruto resultante con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 15 mg de sulfato de cobre pentahidrato y 52 mg de borohidruro de sodio se añadieron a una solución en metanol (5 ml) de producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. 35 mg de borohidruro de sodio se añadió a él, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos. Adicionalmente, 35 mg de borohidruro de sodio se añadió a él, y el líquido de reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó aparte, y el residuo se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 0,043 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (4 ml) de producto bruto resultante, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), acetato de etilo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(Etapa 8) Producción de N-(4-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida:

Se añadió 1 ml de ácido nítrico fumante a 59 mg de N-(4-((5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-3- fluorofenil)pirazina-2-carboxamida a temperatura ambiente, y el líquido de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), acetato de etilo) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. (Rf: trans form > cis form.)

(Etapa 9) Producción de 6-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol:

9,2 mg de 4-metanosulfonil-fenol y 26,2 mg de carbonato de ecsio se añadieron a una solución en N-metil pirrolidinona (1 ml) de 10,4 mg de N-(4-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. Se añadieron 60 mg de cloruro de estaño (II) dihidrato a él, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hour y a 100°C durante 2 horas. Acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado se añadieron al líquido de reacción, el depósito resultante se retiró mediante filtración, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 10/1) obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,31 y 1,33 (total 3H, cada d, J = 6,0Hz), 1,55 - 2,60 (7H, m), 3,03 - 3,10 (3H, m), 4,25 - 4,62 (1H, m), 5,20 - 5,44 (1H, m), 7,01 - 7,68 (4H, m), 7,85 - 7,97 (2H, m), 8,57 - 8,69 (2H, m), 9,56-9,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 492 [M+H]

Ejemplo 596:

N-metil-2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanamina

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 498 (etapa 5) a (etapa 8) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 2-metil-2H-tetrazol-5-ilfenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,80 - 2,50 (7H, m), 2,90 - 4,00 (4H, m), 4,30 - 4,50 (3H, m), 5,10 - 5,65 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,20 - 7,85 (3H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 8,05 - 8,20 (2H, m), 8,30 - 8,50 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 510 [M+H]

Ejemplo 597:

310

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((4'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4'-fluorofenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,66 - 2,43 (7H, m), 3,44 - 3,92 (2H, m), 5,21 - 5,60 (1H, m), 6,80 - 7,67 (11H, m), 7,77 - 7,91(1H, m), 8,30 - 8,43 (1H, m), 8,53 - 8,67 (1H, m), 10,89 - 11,43 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 598:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-5-((3'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 483 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3'-fluorofenil-4-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 - 2,44 (7H, m), 3,44 - 3,92 (2H, m), 5,22 - 5,58 (1H, m), 6,92 - 7,68 (11H, m), 7,78 - 7,93 (1H, m), 8,33 - 8,45 (1H, m), 8,56 - 8,68 (1H, m), 10,88 - 11,38 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 493 [M+H]

Ejemplo 599:

2-(5-((6-Cianopiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 162 y ejemplo 182 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 6-cianopiridin-3-ol.

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,80 - 2,20 (3H, m), 2,20 - 2,50 (1H, m), 3,40 - 3,60 (1H, m), 3,70 - 3,80 (1H, m), 4,80 - 5,30 (1H, m), 6,60 - 6,75 (2H, m), 7,20 - 7,70 (3H, m), 7,80 - 8,20 (3H, m), 8,20 - 8,30 (1H, m), 8,50 - 8,65 (1H, m), 8,70 - 8,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 426 [M+H]

Ejemplo 600:

6-((2R,5S)-1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 595 (etapa 9) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida obtenida en el ejemplo 595 (etapa 8) y 4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,33 y 1,34 (total 3H, cada d, J = 6,0Hz), 1,55 - 2,60 (7H, m), 2,68 y 2,70 (total 3H, cada s), 4,26 - 4,62 (1H, m), 5,28 - 5,49 (1H, m), 7,03 - 8,12 (4H, m), 8,40 - 8,69 (3H, m), 9,57 - 9,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 497 [M+H]

311

Ejemplo 601:

6-(1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenoxi)-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 306 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenol y ácido 5-metil pirazina-2-carboxílico .

^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 1,88 - 2,48 (7H, m), 2,63 y 2,64 (total 3H, cada s), 3,61-3,99 (2H, m), 4,41 y 4,42 (total 3H, cada s), 5,37 - 5,4 (1H, m), 7,15 - 7,55 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,08 y 8,11 (total 2H, cada d, J = 8,8Hz), 8,64 (1H, s), 9,27 y 9,29 (total 1H, cada s)

IEP-EM (m/e): 496 [M+H]

Ejemplo 602:

6-(1-Acetil-4-metil pirrolidin-2-il)-5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol

(Etapa 1) Producción de N-(3-fluoro-4-(3-metil-3-butenoil)fenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 9,89 ml de cloruro de (2-metil-2-propen-1-il)magnesio (solución 0,50 M en tetrahidrofurano) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 500 mg de N-(3-fluoro-4-((metoxi(metil)amino)carbonil)fenil)piridina-2-carboxamida obtenida mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 145 (etapa 3) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando ácido piridina-2-carboxílico , con enfriamiento con hielo. El líquido de reacción se agitó durante 3 horas con enfriamiento con hielo, y se vertió agua en la solución de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 3/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de N-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-3-buten-1-il)fenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 88,8 mg de borohidruro de sodio a una solución en metanol (5 ml) de 280 mg de N- (3-fluoro-4-(3-metil-3-butenoil)fenil)piridina-2-carboxamida. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se vertió en una solución de cloruro amónico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 2/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de N-(4-(1,4-dihidroxi-3-metil butil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadieron 1,20 ml de complejo sulfuro de borano - metilo (solución 1 M en diclorometano) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 0,082 ml de ciclohexeno con enfriamiento con hielo. El líquido de reacción se agitó durante 10 minutos con enfriamiento con hielo, y a una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 301 mg de N-(3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-3-buten-1-il)fenil)piridina-2-carboxamida se añadió a él, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 0,50 ml de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35 % se

311

312

añadieron en orden al líquido de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción se vertió en uan solución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 4) Producción de N-(3-fluoro-4-(4-metil pirrolidin-2-il)fenil)piridina-2-carboxamida:

0,62 ml de trietilamina y 0,23 ml de cloruro de metanosulfonilo se añadieron en orden a una solución en cloroformo (5 ml) de 236 mg de N-(4-(1,4-dihidroxi-3-metil butil)-3-fluorofenil)piridina-2-carboxamida, con enfriamiento con hielo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 53,0 mg de azida de sodio a una solución en dimetil formamida (3 ml) de producto bruto resultante, con enfriamiento con hielo. El líquido de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. 20 mg de sulfato de cobre pentahidrato y 168 mg de borohidruro de sodio se añadieron en orden a una solución en metanol (4 ml) de producto bruto resultante. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo un producto bruto. Se añadieron 0,050 ml de anhídrido acético a una solución en cloroformo (3 ml) de producto bruto resultante, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/3) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 5) Producción de N-(4-(1-acetil-4-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)piridina-2-carboxamida:

Se añadió 1 ml de ácido nítrico fumante a 70,7 mg de N-(3-fluoro-4-(4-metil pirrolidin-2-il)fenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 6) Producción de 6-(1-acetil-4-metil pirrolidin-2-il)-5-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol:

13,4 mg de 4-(metanosulfonil)fenol y 44,9 mg de carbonato de cesio se añadieron en orden a una solución en N-metil-pirrolidinona (2 ml) de 15 mg de N-(4-(1-acetil-4-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-

312

313

2- nitrofenil)piridina-2-carboxamida, y el líquido de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. Se añadieron 43,8 mg de cloruro de estaño dihidrato al líquido de reacción, después se calentó hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. El líquido de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina de partición (Kieselgel™ $60F_{254}$, Art 5744 (de Merck), cloroformo/metanol = 9/1) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,80 - 2,63 (9H, m), 3,00 - 4,40 (2H, m), 3,05 y 3,08 (total 3H, cada s), 5,03 - 5,43 (1H, m), 7,00 - 7,73 (5H, m), 7,83 - 7,98 (3H, m), 8,33 - 8,43 (1H, m), 8,62 - 8,70 (1H, m), 10,62 - 10,80 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 491 [M+H]

Ejemplo 603:

6-((2R,5S)-1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 595 (etapa 9) o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando N-(4-((2R,5S)-1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-fluoro-2-nitrofenil)pirazina-2-carboxamida obtenida en el ejemplo 595 (etapa 8) y 6-(metoximetil)piridin-3-ol.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 - 2,22 (10H, m), 3,48 y 3,50 (total 3H, cada s), 4,26 - 4,62 (1H, m), 4,57 y 4,59 (total 2H, cada s), 5,33 - 5,52 (1H, m), 7,20 - 7,50 (4H, m), 8,40 - 8,70 (3H, m), 9,57 - 9,63 (1H, m)

IEP-EM (m/e): 459 [M+H]

Ejemplo de referencia 1:

Ácido [1,2,4]tiadiazol-5-carboxílico

Se añadieron 2 ml de N,N-dimetil formamida dimetil acetal a una solución en cloroformo (10 ml) de 1 g de tioxamato de etilo, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 1/2) obteniendo 1,1 g de un compuesto de amidina en forma de una sustancia oleosa de color rojo.

Se añadió una solución en etanol (20 ml) de 721 mg de ácido hidroxilamina-O-sulfónico a una solución en etanol (18 ml) de 1,09 g del compuesto de amidina y 0,95 ml de piridina, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1) obteniendo [1,2,4]tiadiazol-5-carboxilato de etilo en forma de

313

una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Se añadieron 5,7 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a una solución en metanol (8 ml) de 300 mg del [1,2,4]tiadiazol-5-carboxilato de etilo resultante, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. El líquido de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo se lavó con cloroformo/metanol = 10/1, y la fase orgánica resultante se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 2:

2-Difluorometoxi-piridin-3-ol

2,1 g de carbonato de sodio y 1,24 ml de ácido difluorofluorosulfonilacético se añadieron a una suspensión en acetonitrilo (40 ml) de 2 g de 3-benziloxi-2-hidroxipiridina, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1) obteniendo un compuesto de difluorometoxi en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. 500 mg de catalizador de paladio al 10 % - carbono se añadió a una solución en metanol (25 ml) de 2,38 g del compuesto de difluorometoxi, y el líquido de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color púrpura pálido.

Ejemplo de referencia 3:

6-Metanosulfonil-piridin-3-ol

6,6 g de bis(pinacolate)diboro, 5,9 g de acetato de potasio y 980 mg de complejo (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) diclorometano se añadieron a una solución en sulfóxido de dimetilo (80 ml) de 4,72 g de 3-bromo-6-metanosulfonil-piridina, y el líquido de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Acetato de etilo y agua se añadieron al líquido de reacción, la sustancia insoluble se retiró mediante filtración a través de Celita, y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. 60 ml de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y 30 ml de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) del residuo resultante a 0°C, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con dietil éter, y se lavó con agua. La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida. El residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de cloroformo y hexano obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de

315

color marrón.

Ejemplo de referencia 4:

6-Etanosulfonil-piridin-3-ol

El compuesto del título se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo de referencia 3 o de acuerdo con el procedimiento o mediante combinación con un procedimiento ordinario pero usando 3-cloro-6-etanosulfonil-piridina.

Ejemplo de referencia 5:

Metoxi-metil amida del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico

(Etapa 1) Producción de éster 1-bencílico del ácido (2R,4R)-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico:

2,32 g de cloruro de terc-butildifenilsililo y 2,32 g de imidazol se añadieron en orden a una solución en dimetil formamida (60 ml) de 3,61 g de éster 1-bencílico del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxílico, y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico acuoso saturado y solución salina saturada en orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/2) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 2) Producción de (2R,4R)-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo:

1,50 g de clorhidrato de 1-(3-dimetil aminopropil)-3-etilcarbodiimida y 761 mg de clorhidrato de O,N-dimetil hidroxilamina se añadieron en orden a una solución en piridina (30 ml) de 2,62 g de éster 1- bencílico del ácido (2R,4R)-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico obtenido (etapa 1), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente del líquido de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 3) Producción de (2R,4R)-4-hidroxi-2-metoxi-metil-carbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo:

Se añadieron 7,46 ml de fluoruro de tetrabutilammonio (1 M tetrahidrofurano solution) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 2,04 g de (2R,4R)-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-(metoxi-metil-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo obtenido (etapa 2), y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente del líquido de reacción se evaporó aparte a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo = 1/3) obteniendo el compuesto del título.

(Etapa 4) Producción de metoxi-metil amida del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico:

315

316

Se añadieron 100 mg de catalizador de paladio al 10% - carbono a una solución en etanol (20 ml) de 600 mg de (2R,4R)-4-hidroxi-2-metoxi-metil-carbamoil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo obtenido (etapa 3), y el líquido de reacción se agitó durante toda una noche en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celita, y el disolvente se evaporó aparte a presión reducida obteniendo el compuesto del título.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los derivados de bencimidazol sustituidos de fórmula (I-0) de la invención tienen uan excelente actividad glucoquinasa, y son útiles en el campo de medicinas para el remedio y/o prevención de diabetes, complicaciones de diabetes u obesidad.

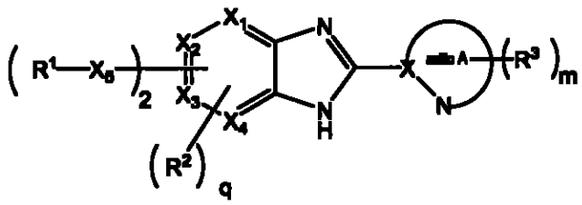
316

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

317

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una fórmula (I-0):



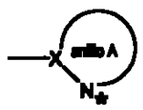
(I-0)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en al que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

X_1, X_2, X_3 y X_4 cada uno independientemente representan un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5- ó 6-miembros de formula (II), teniendo opcionalmente en el anillo entre 1 y 3 hetero átomos seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno pero exceptuando el átomo de nitrógeno de N* en la fórmula II:



(II) ,

o representa un anillo gemelo del anillo hetero aromático que contiene nitrógeno condensado con un fenilo o un piridilo;

R^1 representa un arilo, o representa un anillo monocíclico o heterocíclico gemelo de 4- a 10-miembros que tiene, en el anillo, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y R^1 puede estar independientemente sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo heteroalifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces;

R^2 independientemente representa un hidroxi, un formilo, $-CH_{3-a}F_a$, $-OCH_{3-a}F_a$, un amino, CN, un halógeno, un alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_{1-4}OH$;

R^3 representa un alquilo $-C_{1-6}$, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, un $-C(O)-O$ alquilo C_{1-6}, un $-(CH_2)_{1-6}-O$ alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$, un ciano, un $-C(O)-$alquiloC_{1-6}, un halógeno, un alquenilo $-C_{2-6}$, un -O alquilo C_{1-6}, -COOH, -OH o un oxo;

R^4 independientemente representa un alquilo $-C_{1-6}$ y el alquilo puede estar sustituido con el mismo o diferente, entre 1 y 3 hidroxilos, halógenos, $-OC(O)-$alquilos C_{1-6} y el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 halógenos, o -O alquilos C_{1-6},

un - cicloalquilo C_{3-7},

317

un -cicloalquenilo C_{2-6},
$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$,
$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,
un -O-alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno o $N(R^{51})R^{52}$,
un $-S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6},
un -C(O)-alquilo C_{1-6} y el alquilo C_{1-6} puede estar sustituido con un halógeno, un amino, CN, un hidroxi, un -O-alquilo C_{1-6}, $-CH_{3-a}F_a$, un -OC(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})C(O)O-alquilo C_{1-6}, un -NH-C(O)O-alquilo C_{1-6}, un fenilo, $-N(R^{51})R^{52}$, un -NH-C(O)-alquilo C_{1-6}, un -N(alquil C_{1-6})-C(O)-alquilo C_{1-6} o un - NH-$S(O)_{0-2}$-alquilo C_{1-6}),
a -C(S)-cicloalquilo C_{3-7},
a -C(S)-alquilo C_{1-6},
a -C(O)-O-alquilo C_{1-6},
$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,
$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,
un -C(O)-arilo opcionalmente sustituido con un halógeno,
un -C(O)-anillo hetero aromático,
un -C(O)-anillo hetero alifático,
un anillo hetero y el anillo hetero puede estar sustituido con un -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un halógeno o un -O-alquilo C_{1-6},
un fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un -alquilo C_{1-6}, un -O-alquilo C_{1-6},
un halógeno, CN, un formilo, COOH, un amino, un oxo, un hidroxi, un hidroxiamidino o un nitro;
R^{51} y R^{52} cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, un -alquilo C_{1-6}; o el átomo de nitrógeno, R^{51} y R^{52} juntos forman un anillo hetero de 4- a 7-miembros;
R^{53} representa un átomo de hidrógeno o un -alquilo C_{1-6},
R^{54} representa un -alquilo C_{1-6}, o
los alquilos para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros, o
los alquilo para R^{53} y R^{54} y -N-C(O)-O- juntos forman un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 4- a 7-miembros y el anillo hetero alifático puede estar sustituido con un oxo, o el anillo hetero alifático puede tener 1 ó 2 dobles enlaces en el anillo;
X_5 representa -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, un enlace sencillo o un -O-alquilo C_{1-6}-;
a independientemente indica un número entero de 1, 2 ó 3;
q indica un número entero de 0 a 2;
m indica un número entero de 0 a 2, exceptuando un caso en el que uno de los X_5 es -O-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$, y el otro de los X_5 es un enlace sencillo, y R^1 es un arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4, o a un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados

318

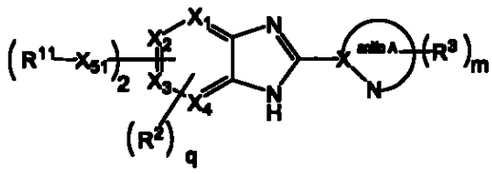
318

entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, un caso en el que X_5 son ambos enlaces sencillos, o un caso en el que los R^1 son ambos anillos hetero alifáticos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_1 a X_4 son todos átomos de carbono.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X_5 es -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o un enlace sencillo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, que está representado por una fórmula (I-1):



(I-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

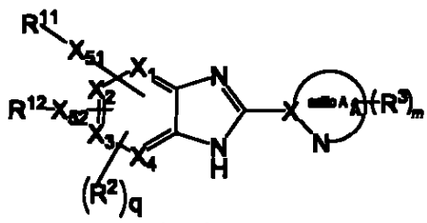
R^{11} representa un fenilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 3 R^4, o representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$; y los otros símbolos tienen el mismo significado que antes.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los R^{11} son ambos fenilos opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 R^4.

6. Un compuesto según la reivindicación 4,o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} son ambos anillos hetero aromáticos que contienen nitrógeno de 5 ó 6 miembros, que tienen entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4.

7. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de los R^{11} es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 y 3 R^4, y el otro de los R^{11} es un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que está representado por una fórmula (I-2):



(I-2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{11} representa un fenilo opcionalmente sustituido con 1 y 3 R^4, o representa un anillo hetero aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero aromático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4; y

R^{12} representa un anillo hetero que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros que tiene, como el hetero átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros átomos hetero, entre 1 y 4 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y R^{12} puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y cuando el anillo hetero es un anillo hetero alifático entonces puede tener 1 ó 2 dobles enlaces;

X_{51} representa -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-;

X_{52} representa -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace sencillo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que antes.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno, saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el hetero átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y X_{52} es un enlace sencillo; o R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 átomos hetero seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que tiene, en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero de 5 a 7 miembros puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y X_{52} es -O-, -S-, -S(O)- o -$S(O)_2$-;

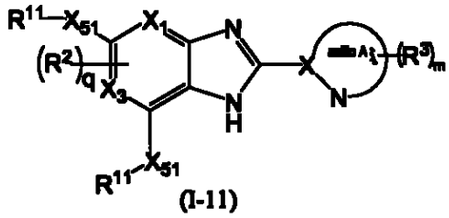
10. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno, saturado de 4 a 7 miembros que tiene, como el hetero átomo que constituye el anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y teniendo opcionalmente, como los otros hetero átomos, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4, y X_{52} es un enlace sencillo.

321

11. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye en anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y que tiene en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero de 5 a 7 miembros puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4 y X_{52} - O-, -S-, -S(O)- o $-S(O)_2-$.

12. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{12} representa un anillo hetero alifático que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que tiene, como el átomo que constituye en anillo hetero, al menos un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente, como los otros átomos hetero, 1 ó 2 hetero átomos seleccionados entre un grupo constituido por un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y que tiene en el anillo, 1 ó 2 dobles enlaces y el anillo hetero alifático que contiene nitrógeno puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4 y X_{52} - O-.

13. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de formula (I-1), que está representado por una fórmula (I-11):

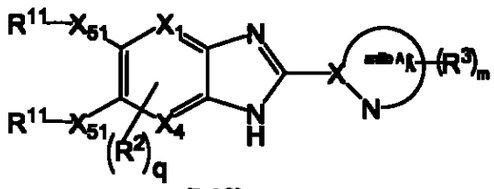


(I-11)

y en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que antes.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los X_{51} son ambos -O-;

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de formula (I-1) que está representado por una fórmula (I-12):



(I-12)

y en la fórmula, los símbolos tienen los mismos significados que antes.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los X_{51} son ambos -O-.

17. Un compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{12} está representado por una fórmula (III-1):

321



(III-1)

o una fórmula (III-2):



(III-2)

y en las fórmulas, n indica un número entero de entre 1 y 3; R^{41} tiene el mismo significado que el de R^4.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es un tiazolilo, un imidazolilo, un isotiazolilo, un tiadiazolilo, un oxadiazolilo, un triazolilo, un oxazolilo, un isoxazolilo, un pirazinilo, un piridilo, un piridazinilo, un pirazolilo o un pirimidinilo, que puede estar sustituido con entre 1 y 3 R^4.

19. Un compuesto de fórmula (I-0), que es el siguiente compuesto:

5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(2-carbamoil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-(metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

5-(2-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,5-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cloropiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-cianopiridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonilpiridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxi-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-piridin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-carbamoil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-ciano-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-fluoro-6-(tetrazol-5-il)-fenoxi)-2-pirazin-2-il-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol,

5-(2-difluorometoxipiridin-3-iloxi)-6-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-2-(piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-iloxi)-6-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,6-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-1H-bencimidazol,

4-(2-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,3-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2,5-difluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

4-(2-ciano-6-fluoro-fenoxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(2-(6-(5-bromo-piridin-2-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-hidroximetil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxamida,

2-hidroxi-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-1-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

2-fluoro-1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)piridina-2-carbonitrilo,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-2-metil amino-etanona,

1-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-(1H-pirazol-3-il)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

1-(4-fluoro-2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(5-(6-(1-acetil-pirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-iloxi)-piridin-2-il)-acetamida,

1-(2-(2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-1-il)-etanona,

N-(2-(2-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2-oxo- etil)-acetamida,

monotrifluoroacetato de 6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(metoximetil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)piridin-2 (1H)-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H- bencimidazol,

(2-(2-(5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)metil amina,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

5-(1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-6-(4-(metanosulfonil)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(6-metoximetil piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2- oxoetanol,

2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidina-1-carboxamida,

5'-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)-2H-1,2'-bipiridin-2-ona,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-metil piridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetil-3-fluoropirrolidin-2-il)-5-((2'-fluorobifenil-4-il)oxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol,

3-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)-1,3-oxazolidina-2- ona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-5-((6-pirazin-2-ilpiridin-3-il)oxi)-1H-bencimidazol,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-((6-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H- bencimidazol,

1-(4-((6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)oxi)fenil)etanona,

6-(1-acetilpirrolidin-2-il)-5-(4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

6-(1-acetil-5-metil pirrolidin-2-il)-5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

N-metil-2-(2-(5-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenoxi)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetanamina,

6-(1-acetil-5-metilpirrolidin-2-il)-5-((6-(metoximetil)piridin-3-il)oxi)-2-pirazin-2-il-1H-bencimidazol,

1-(1-(6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-il)-etanona,

1-(1-(6-(6-metanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-piridin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)-etanona,

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il)etanona, or

326

1-(1-(6-(6-etanosulfonil-piridin-3-iloxi)-2-pirazin-2-il-3H-bencimidazol-5-il)-4-fluoro-pirrolidin- 2-il)-etanona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende los siguiente (1) a (3), que se usa para el remedio, prevención y/o retardo de la aparición de la diabetes de tipo II:

(1) un compuesto como se establece en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19,

(2) uno o más compuestos seleccionados entre los siguientes grupos (a) a (h):

(a) cualquier otro activador de la glucoquinasa,

(b) una bis-guanida,

(c) un agonista PPAR,

(d) una insulina,

(e) una somatostatina,

(f) un inhibidor de la α-glucosidasa,

(g) una insulina, y

(h) un inhibidor de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV),

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un activador de la glucoquinasa que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable establecida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, como el ingrediente activo del mismo.

22. Una medicina para el remedio y/o prevención de diabetes, que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable establecida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, como el ingrediente activo de la misma.

23. Una medicina para el remedio y/o prevención de obesidad, que comprende un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable establecida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, como el ingrediente activo de la misma.

326

327 327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-065481- -00000-0000
Fec: 2008-07-08 16:35:52 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES
Eve: 376 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 326

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 22
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 y 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 se 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 trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

328

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	6 65481
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10190

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IPEA/402, emitido por la autoridad competente.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 SET. 2006
adpal