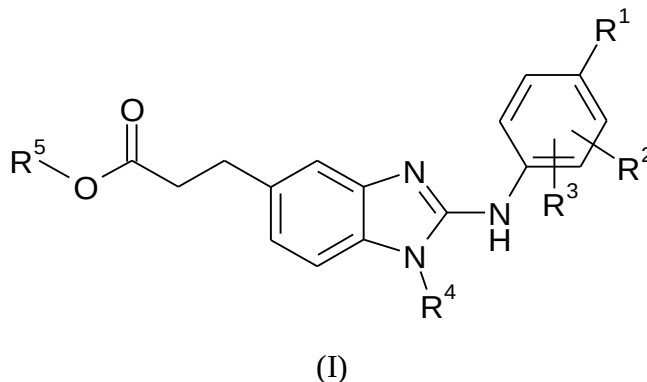


CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FORMA)

1. Método para preparar un compuesto de la fórmula general (I):



en la cual

R^1 representa un átomo de hidrógeno o R^1 representa un grupo que se selecciona de la serie de alquil C_1 - C_3 -, alcoxi C_1 - C_3 -, haloalquil C_1 - C_3 - y haloalcoxi C_1 - C_3 -,

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_3 ,

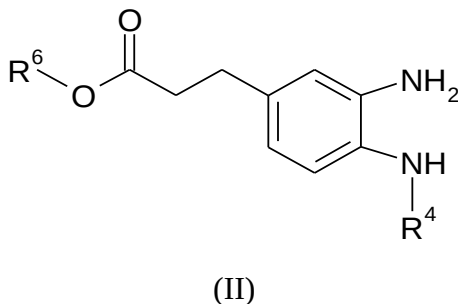
R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_3 ,

R^4 representa un grupo ciclohexilo, el cual está sustituido opcionalmente de manera simple o múltiple por un grupo alquilo C_1 - C_3 , y

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_6 ;

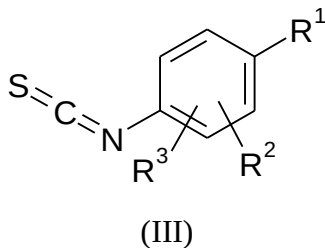
en donde el método comprende un paso en el cual un compuesto de la fórmula general

(II):



en la cual R^4 tiene la misma definición que para el compuesto de fórmula (I) y R^6 representa un grupo alquilo C_1 - C_6 , o una sal o un solvato o un solvato de una sal del compuesto de la fórmula general (II);

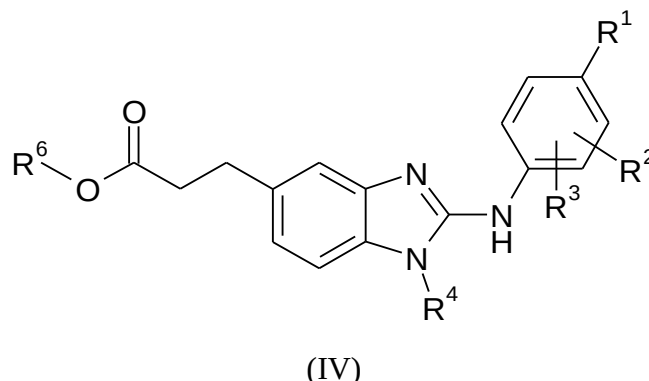
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III):



en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que para el compuesto de la fórmula (I);

en un solvente tal como tetrahidrofurano (THF) a una temperatura entre 40°C y 60°C usando un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI)

y en esta reacción se forma un compuesto de la fórmula general (IV):



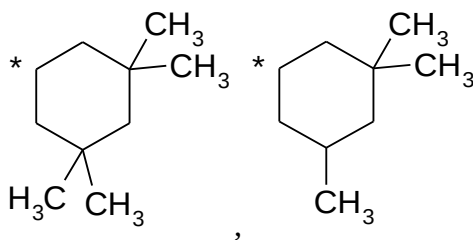
en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que para el compuesto de la fórmula (I) y R^6 tiene la misma definición que para el compuesto de la fórmula (II).

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el solvente es tetrahidrofurano (THF) a una temperatura y el reactivo de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

3. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 representa un grupo que se selecciona de la serie de alquil C_1 - C_3 -, alcoxi C_1 - C_3 -, haloalquil C_1 - C_3 - y haloalcoxi C_1 - C_3 -.

4. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 representa un grupo que se selecciona de la serie de metil-, metoxi-, trifluorometil- y trifluorometoxi-.

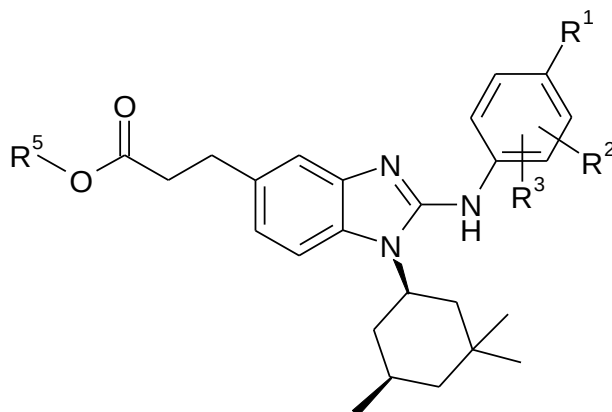
5. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde R^4 se selecciona de la serie de:



en donde * indica la posición en donde está unido el grupo R^4 al resto de la molécula.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

7. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 para preparar un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

en la cual

R^1 representa un átomo de hidrógeno o R^1 representa un grupo que se selecciona de la serie de alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, haloalquil C_1-C_3 - y haloalcoxi C_1-C_3 -,

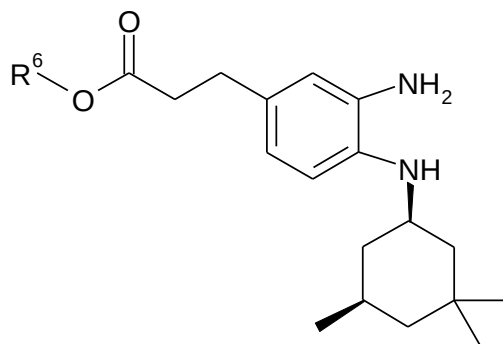
R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ,

R^4 representa un grupo ciclohexilo, el cual está sustituido opcionalmente de manera simple o múltiple por un grupo alquilo C_1-C_3 , y

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_3 ,

en donde el método comprende un paso en el cual un compuesto de la fórmula general (IIa):

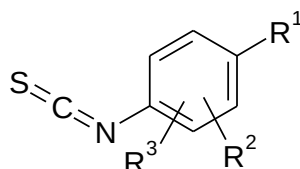


(IIa)

en la cual R^6 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

o una sal o un solvato o un solvato de una sal del compuesto de la fórmula general (IIa),

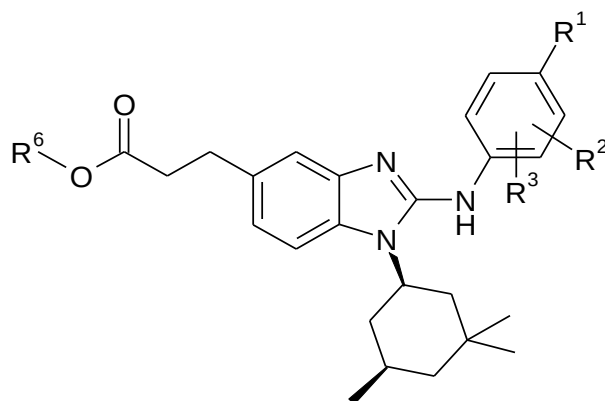
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III):



(III)

en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que para el compuesto de la fórmula (Ia);

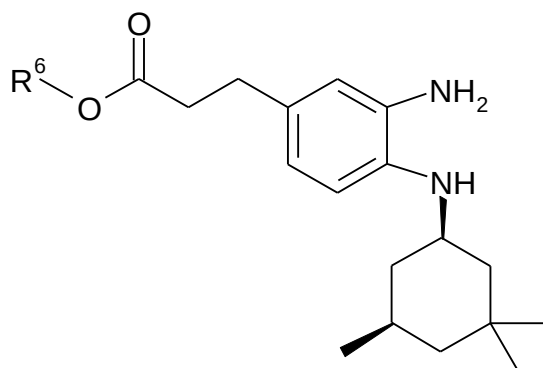
y en esta reacción se forma un compuesto de la fórmula general (IVa):



(IVa)

en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que para el compuesto de la fórmula (Ia) y R^6 tiene la misma definición que para el compuesto de la fórmula (IIa).

8. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 para preparar ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il)propanoico, en donde el método comprende un paso en el cual un éster de alquilo del ácido 3-(3-amino-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico de la fórmula (IIa):

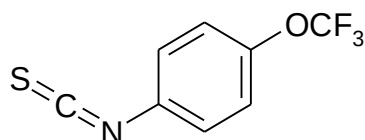


(IIa)

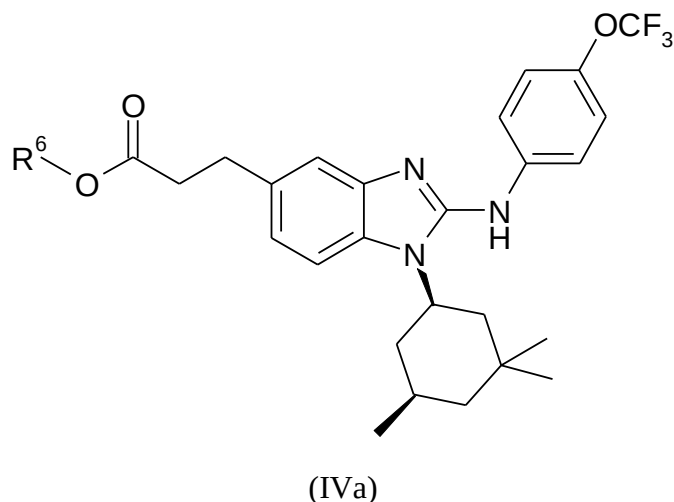
en la cual R^6 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ;

o una sal o un solvato o un solvato de una sal del compuesto de la fórmula (IIa),

se hace reaccionar con 4-isotiocianatofeniltrifluorometil éter,

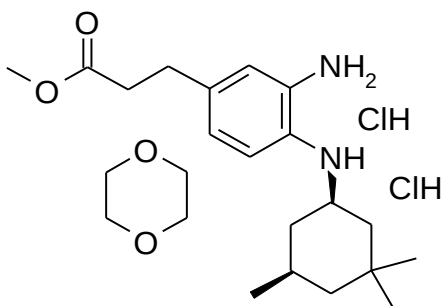


y en esta reacción se forma el éster de alquilo del ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-benzimidazol-5-il)propanoico de la fórmula (IVa):

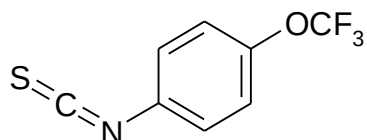


en la cual R^6 tiene la misma definición que para el compuesto de la fórmula (IIa).

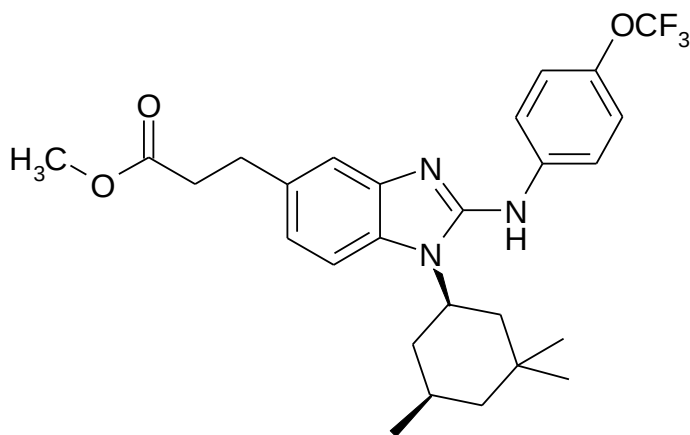
9. El método de acuerdo con la Reivindicación 8 para preparar ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico, en donde el método comprende un paso en el cual el 3-(3-amino-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoato de metilo - clorhidrato de 1,4-dioxano (1:1:2)



se hace reaccionar con 4-isotiocianatofeniltrifluorometil éter,



y en esta reacción se forma 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoato de metilo:



10. El método de acuerdo con la Reivindicación 1 para preparar ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico que comprende los siguientes pasos:

(a) hacer reaccionar un éster de alquilo del ácido 3-(4-fluoro-3-nitrofenil)propanoico con (1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexanamina para dar un éster de alquilo del ácido 3-(3-nitro-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico

(b) reducir el éster de alquilo del ácido 3-(3-nitro-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico del paso (a) para dar un éster de alquilo del ácido 3-(3-amino-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico

(c) hacer reaccionar el éster de alquilo del ácido 3-(3-amino-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico del paso (b) con 4-isotiocianatofeniltrifluorometil éter para dar un éster de alquilo del ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico

(d) saponificar el éster de alquilo del ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico del paso (c) para dar ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico.

11. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el éster de alquilo del ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico del paso (a) se trata con una mezcla de ácido clorhídrico/dioxano con el objetivo de obtener un éster de alquilo del ácido 3-(3-amino-4-{[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoico – clorhidrato de 1,4-dioxano (1:1:2), el cual luego se provee al paso (c).

12. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la saponificación en el paso (d) se lleva a cabo mediante una solución acuosa de hidróxido de sodio en THF y posteriormente se neutraliza con ácido clorhídrico y se cristaliza el ácido 3-(2-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1-[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico mediante la adición de isopropanol.

13. Ácido 3 - (2 - { [4 - (trifluorometoxi) fenil] amino } – 1 - [(1R, 5R) – 3, 3, 5 - trimetilciclohexil]-1H-bencimidazol-5-il)propanoico en forma cristalina, que se caracteriza por máximos en el difractograma de rayos X a los siguientes ángulos 2 theta: 6,5, 8,5, 11,2, 11,3, 11,9, 12,1, 13,4, 14,3, 14,8, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,9, 16,4, 17,1, 17,4, 17,6, 18,0, 18,2, 19,1, 19,1, 19,6, 19,9, 20,1, 20,2, 20,8, 21,1, 21,6, 21,8, 22,4, 22,6, 22,9, 23,2, 23,4, 24,0, 24,3, 24,3, 24,7, 24,9.

14. 3-(3-Amino-4-[[(1R,5R)-3,3,5-trimetilciclohexil]amino}fenil)propanoato de alquilo – clorhidrato de 1,4-dioxano (1:1:2).

15. Medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 o 13 en combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado inerte, no tóxico, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales.
