

**COMPUESTOS, PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS,
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, USO DE LOS COMPUESTOS Y MÉTODO DE
TRATAMIENTO DE DESÓRDENES PSIQUIÁTRICOS Y/O TRASTORNOS DEL
SUEÑO**

Campo de la Invención

[001] La presente invención se relaciona con nuevos e inventivos compuestos derivados benzimidazólicos farmacológicamente activos, los cuales poseen afinidad a los receptores melatoninérgicos, especialmente MT₁ y MT₂, demostrando elevada biodisponibilidad y disminuida potencial interacción droga-droga. También se describen nuevas e inventivas rutas de síntesis de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y el uso de estos compuestos en el tratamiento de individuos acometidos por desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño relacionados con estos receptores, como por ejemplo la depresión, la ansiedad, el insomnio y los trastornos del ciclo circadiano. El presente invento se sitúa en el campo de la farmacia, medicina y química.

Antecedentes de la Invención

[002] Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 350 millones de personas en el mundo sufren depresión. De acuerdo con esa misma estimación, la depresión es común en todas las regiones del mundo y sus motivos incluyen factores sociales, psicológicos y biológicos, pudiendo estar asociada a otros trastornos como ansiedad y trastornos del sueño. Cuanto antes se inicia un tratamiento para esos trastornos, más eficiente es este. Actualmente, desde el punto

de vista biológico diversos tratamientos vienen siendo utilizados y cada uno de ellos presenta sus ventajas y desventajas, como veremos a continuación.

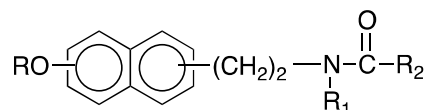
[003] Uno de los tratamientos para desórdenes psiquiátricos y trastornos del sueño consiste en la simulación de los efectos fisiológicos de la melatonina. La melatonina es una hormona natural ampliamente presente en una variedad de organismos, tales como bacterias, algas unicelulares, hongos, plantas, vertebrados y mamíferos, incluyendo los humanos. En los mamíferos, la melatonina es principalmente producida por la glándula pineal y liberada en la circulación de acuerdo con el ritmo circadiano, alcanzando elevada concentración plasmática durante la noche (Zlotos, D. P., Jockers, R., Cecon, E., Rivara, S., & Witt-Enderby, P. A. (2014). MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(8), 3161-3185.)).

[004] Los efectos fisiológicos de la melatonina se miden mediante la activación de los receptores melatoninérgicos acoplados a la proteína G, los cuales se denominaron MT1 y MT2. Ambos receptores están presentes en mamíferos, incluyendo los humanos. La melatonina presenta una multiplicidad de actividades, entre ellas, actividad cronobiótica, hipnótica, antioxidante, oncostática, inmunoreguladora y está también ligada al control del ciclo reproductivo, moderando el inicio de la pubertad. Su participación en la regulación del humor y comportamiento humanos ha despertado significativa atención clínica. Deficiencias en la producción de melatonina o en la

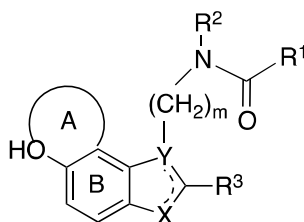
expresión de sus receptores, así como alteraciones en su ritmo y amplitud de secreción, han demostrado relevancia en el cáncer de mama, en las enfermedades neurodegenerativas y en las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, además de algunos trastornos neurológicos en niños, de condiciones como insomnio crónico y trastornos de sueño relacionados con el ciclo circadiano. Sin embargo, la melatonina comercial, aunque ampliamente disponible, presenta perfil farmacocinético también considerado desfavorable debido a su elevado metabolismo de primer paso, vida media muy corta y elevada variabilidad farmacocinética interindividual.

[005] Recientemente el involucramiento de la melatonina en trastornos neuropsiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor, despertó especial atención debido al desarrollo de la molécula agomelatina, un agonista melatoninérgico que actúa en los receptores MT1 y MT2. (V. Srinivasan, Amnon Brzezinski, Sukru Oter and Samuel D. Shillcutt, en Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice - 2014th Ed. - pg. V).

[006] La agomelatina y el ramelteon son dos ejemplos de compuestos melatoninérgicos comercialmente disponibles que, aunque se consideran eficaces, presentan características farmacocinéticas poco apreciables en drogas administradas por vía oral, como se explica a continuación. La agomelatina, descrita en el documento EP 0 447 285 de Andrieux et al., describe compuestos de fórmula general:



los cuales son útiles en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central. De forma similar, la patente US 6,034,239 de Ohkawa et al. describe el ramelteon como parte de los compuestos de fórmula:



donde R1 es un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R2 representa un hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido; R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; X representa CHR4, NR4, O o S en el que R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido; Y representa C, CH o N, siempre que cuando X es CH2, Y es C o CH; la línea de puntos representa un enlace simple o doble; A representa un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene oxígeno; el anillo B representa un anillo bencénico opcionalmente sustituido y m representa un número entero de 1 a 4.

[007] La agomelatina y el ramelteon poseen una adecuada absorción oral. Sin embargo, ambos compuestos sufren un extenso metabolismo hepático (o de primer paso), resultando en bajas biodisponibilidades absolutas, las cuales se estiman en el 1% para la agomelatina y el 1,8% para el ramelteon (respectivamente:

Valdoxan - Product Information - Australia, y Pandi-Perumal et al. - Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. Journal of Central Nervous System Disease 2011, 3, 51-65). La baja biodisponibilidad resultante del extenso metabolismo resulta en perfiles farmacocinéticos altamente variables entre los individuos para ambos fármacos. En el caso del ramelteon, el metabolito principal de esta molécula, caracterizado por la hidroxilación del carbono secundario del grupo R1, también es activo y, por lo tanto, la acción del fármaco es dependiente de su metabolismo, lo que compromete la eficacia del fármaco debido a la heterogeneidad de la población.

[008] La biodisponibilidad es una de las propiedades más importantes de las drogas administradas por vía oral. Una elevada biodisponibilidad oral posibilita la reducción de la cantidad a administrar del medicamento para alcanzar el efecto farmacológico necesario, reduciendo el riesgo de efectos colaterales y la toxicidad. La baja biodisponibilidad puede resultar en baja eficacia y elevada variabilidad interindividual, lo que puede desencadenar respuestas imprevisibles a la droga.

[009] De esta forma, si consideráramos solamente la necesidad no atendida de nuevas drogas para desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño junto con los problemas de biodisponibilidad ya citados para los agonistas melatoninérgicos actualmente disponibles comercialmente, es posible ver que hay la necesidad de desarrollo de nuevos fármacos

que superen esas desventajas. Además, algunos agonistas melatoninérgicos, como la agomelatina, presentan desventajas adicionales relacionadas, especialmente, a la interacción medicamentosa y toxicidad hepática, como se explica a continuación.

[010] Agomelatina tiende a interactuar con proteínas naturalmente implicadas en el metabolismo de compuestos xenobióticos, como las enzimas citocromo hepáticas (CYP450). Alrededor del 90% de la agomelatina se metaboliza en el hígado a través de la enzima citocromo hepático P450 1A2 (CYP1A2) y el 10% por los citocromos CYP2C9 y CYP2C19, con un alto metabolismo de primer paso, como se mencionó anteriormente. Uno de los posibles metabolitos de la agomelatina es el 3,4-epóxido, especie altamente reactiva, que puede modificar covalentemente proteínas importantes, siendo probablemente el responsable de toxicidad hepática.

[011] Como es un sustrato de CYP1A2, la coadministración de agomelatina con otras drogas que interactúan con esta isoforma (como la fluvoxamina y el ciprofloxacino) no se recomienda, según se describe en el prospecto del medicamento de referencia de la agomelatina, el Valdoxan. Dado que estas drogas son inhibidoras potentes de CYP1A2, la administración de las mismas concomitantemente con agomelatina conduce a la inhibición de su metabolismo, pudiendo generar concentraciones plasmáticas elevadas.

[012] De acuerdo a una reciente declaración emitida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), otras drogas que son

inhibidoras moderadas de CYP1A2, como propranolol, e inductores de CYP1A2, como rifampicina, tampoco deben ser coadministradas conjuntamente con agomelatina por alterar su nivel de metabolización, lo que puede conducir a la toxicidad hepática (especialmente en el caso de inductores),. Además, el hecho de que el metabolismo de la agomelatina sea dependiente de CYP2C9 y CYP2C19, dos proteínas altamente polimórficas en la población, hace que el metabolismo de este fármaco sea altamente variable en los pacientes, lo que promueve un riesgo adicional a los mismos.

[013] De esta forma, hay una necesidad evidente en el desarrollo de nuevos fármacos capaces, no sólo de superar los problemas de biodisponibilidad, sino también capaces de disminuir los potenciales efectos adversos de la agomelatina que estén relacionados al metabolismo hepático. Así, hay un enorme interés por el desarrollo de moléculas sintéticas que actúen en el sistema melatoninérgico y que sean más adecuados para los pacientes. En particular, fármacos de esta clase que no interactúan con enzimas CYP, especialmente CYP1A2, proporcionarían ventajas terapéuticas y de seguridad para los pacientes. (Mor, M. et al. Recent advances in the development of melatonin MT(1) and MT(2) receptor agonists. Expert Opinion on Therapeutic Patents 2010, 20(8), 1059-1077).

[014] En el estado de la técnica, diversos ligandos de los receptores de la melatonina pertenecientes a diferentes clases estructurales se encuentran descritos y serán citados aquí solamente como referencia del estado de la técnica, dado

que ninguno de ellos presenta las propiedades ventajosas de la presente invención.

[015] Varios de estos ligandos se planificaron comprendiendo la sustitución del anillo bicíclico indol presente en la melatonina, por otros anillos bioisósteros, bicíclicos o no, como naftaleno, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, indano, tetralina, quinolina, fenil, entre muchos otros, sin un considerable perjuicio de la elevada afinidad hacia los receptores. La gran variedad de los núcleos bioisósteros del indol descritos en el estado de la técnica parece indicar que, en la afinidad por los receptores de la melatonina, es poco crucial la naturaleza del tipo de anillo aromático de los diferentes ligandos.

[016] La excepción a esta regla es observada cuando el núcleo bicíclico del ligando, por ejemplo, el núcleo indólico de la melatonina, es sustituido por un núcleo benzimidazólico. En este caso, se observa un descenso de la afinidad con los receptores melatoninérgicos, en comparación con los ligandos que contengan otros núcleos (Zlotos, D. P., Jockers, R., Cecon, E., Rivara, S., & Witt-Enderby, P. A. (2014) - MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(8), 3161-3185; Zlotos, D. P. (2005) - Recent advances in melatonin receptor ligands. *Archiv Der Pharmazie (Weinheim)*, 338(5-6), 229- 247; Cathy D. Mahle, Katherine S. Takaki and A. John Watson en *Annual Reports in Medicinal Chemistry* vol. 32, pg. 36 y *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice* - V. Srinivasan, Amnon

Brzezinski, Sukru Oter and Samuel D. Shillcutt, 2014th Ed. - pg. 99).

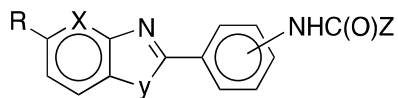
[017] Aunque muchos compuestos con elevada afinidad a los receptores de la melatonina se han descrito hasta el momento, las referencias de compuestos que tienen afinidad y que presenten como núcleo central un anillo bicíclico del tipo benzimidazol son considerablemente raras. Las principales referencias relacionadas con los derivados que contienen el núcleo benzimidazólico se describen a continuación.

[018] En la patente US 5276051, junto con sus divisionales US 5308866 y US 5380750, Lesieur et al. describen compuestos agonistas de la melatonina que comprende varios tipos de anillos bicíclicos, entre ellos, el indol, benzotiofeno, benzimidazol, benzoisoxazol, benzoisotiazol e indazol. En este documento el compuesto del ejemplo 57 es la N-[2-(6-metoxibenzimidazol-1-il)-etil]acetamida, que corresponde al análogo de la melatonina donde el núcleo indol se encuentra sustituido por benzimidazol. Aunque este documento no revela información detallada sobre las afinidades de los compuestos descritos, la afinidad del compuesto del ejemplo 57 fue publicada en un estudio posterior, donde diferentes análogos de la melatonina fueron evaluados en sus afinidades. A la condición del ensayo, la afinidad de este derivado benzimidazol demostró ser aproximadamente 3.200 veces inferior a la afinidad presentada por la melatonina (Depreux, P., Lesieur, D., Mansour, H. A., Morgan, P., Howell, H. E., Renard, P., et al. (1994). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel

Naphthalenic and Bioisosteric Related Amidic Derivatives as Melatonin Receptor Ligands. Journal of Medicinal Chemistry, 37(20), 3231-3239; P. A. Witt-Enderby, P-K. Li, Vitamin and Hormones. 2000, 58, 321354).

[019] Depreux et al (Synthetic Communications 1994, 24 (15), 2123-2132) describen compuestos benzimidazólicos análogos a la melatonina, también descritos en la patente US 5276051. Entre los compuestos sintetizados se encuentra el análogo benzimidazólico de la melatonina, anteriormente citado. En este documento no se informan datos referentes a las afinidades de estos compuestos junto a los receptores de la melatonina.

[020] En la patente US 5496826 son descritos compuestos de fórmula:



donde R = H o alcoxi C1-4; X = CH o N; y = NH, O o S; Z = alquilo C1-4, cicloalquilo C3-6, alqueno C2-3, NH₂, alquilamino C1-4, o alcóxialquilo C1-4, con la salvedad de que Z no puede ser CH₃ cuando R=H, X=CH e y=NH y Z no puede ser CH₃, cuando R=H, X=N e y=NH y NHC(O)Z está en la posición "para". Entre los compuestos descritos se encuentran benzimidazoles con propiedades anticonvulsivas.

[021] Otros ejemplos de compuestos melatoninérgicos que no contienen núcleos de benzimidazol y, por lo tanto, no son relevantes para la presente invención, siendo citados solamente como estado de la técnica, se pueden ver en: EP 0 506 539, WO1997/011056, WO99/62515, WO95/17405, US 5856529, US 6211225.

[022] Sin embargo, todos los compuestos descritos en el estado de la técnica no presentan generalmente una buena afinidad descrita a los receptores melatoninérgicos, haciéndolos poco adecuados para el uso terapéutico.

[023] De este modo, la presente invención viene a llenar esa laguna, a través de nuevos compuestos que comprenden núcleo benzimidazólico con sustitutos nuevos e inventivos. En estos compuestos, el carbono entre los nitrógenos del anillo benzimidazólico presenta enlace con un átomo de oxígeno o azufre, seguido de una cadena alquílica. Estos representantes presentan alta afinidad por los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2 y presentan baja afinidad a las enzimas del complejo CYP450. De esta forma, estos compuestos demuestran un perfil farmacocinético prometedor, presentando una elevada biodisponibilidad y, además, pueden evitar problemas hepáticos, incluso aquellos derivados de interacciones medicamentosas. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de individuos afectados por desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño mediados o asociados a estos receptores, como por ejemplo trastornos relacionados con el sueño y la regulación circadiana, jet lag, insomnio crónico y/o desórdenes psiquiátricos como el trastorno depresivo mayor, depresión estacional y ansiedad.

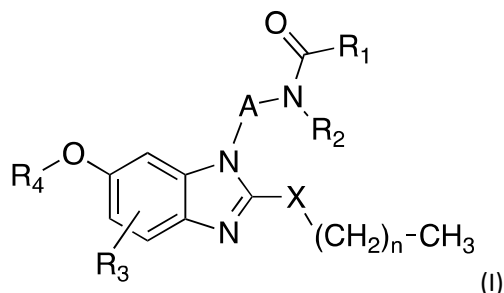
[024] De lo que se desprende de la literatura investigada, no se encontraron documentos anticipando o sugiriendo las enseñanzas de la presente invención, de forma que

la solución técnica aquí propuesta posee novedad y actividad inventiva frente al estado de la técnica.

Resumen de la Invención

[025] En un aspecto, la presente invención está relacionada con nuevos e inventivos compuestos derivados benzimidazólicos farmacológicamente activos, con alta biodisponibilidad y reducidos efectos de interacción droga-droga. Más específicamente, los mismos poseen elevada afinidad a los receptores MT1 y MT2 de la melatonina y no tienen afinidad por las enzimas CYP, especialmente por CYP1A2. También es descrito su procedimiento de obtención a través de la ruta de síntesis de estos compuestos, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de individuos acometidos por desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño.

[026] Es, por lo tanto, el primer objeto de la presente invención el compuesto de fórmula general (I):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

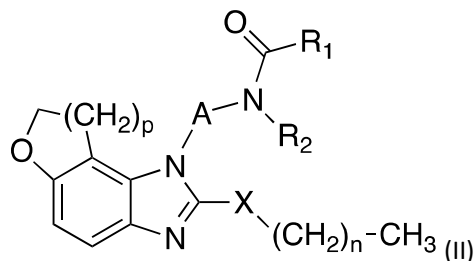
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

R3 corresponde a un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R4 corresponde a un grupo alquilo C1-6;

n es 0 o 1.

[027] Es también un objeto de la presente invención el compuesto de fórmula general (II):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

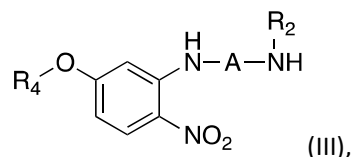
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

n es 0 o 1;

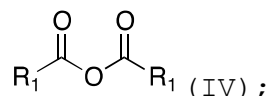
p es 1 o 2.

[028] Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I), que comprende las siguientes etapas:

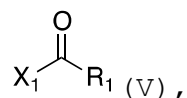
(a) reacción de un compuesto de fórmula (III)



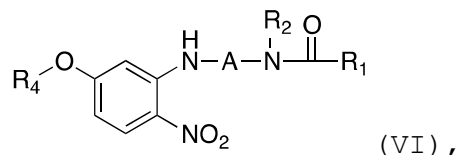
con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



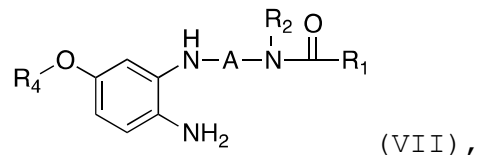
o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



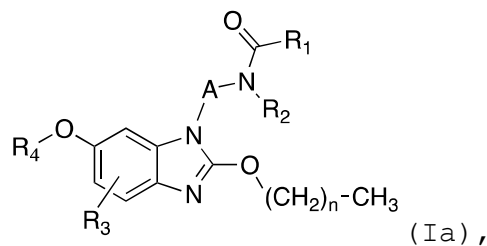
donde R1, R2 y R4 son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y X1 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende cloro y bromo, para la obtención de un compuesto de fórmula (VI)



(b) reacción del compuesto (VI) obtenido en la etapa (a) con un agente reductor para la obtención del compuesto de fórmula (VII)



(c) reacción del compuesto (VII) obtenido en la etapa (b) con un ortocarbonato de tetraalquilo seleccionado del grupo que comprende el ortocarbonato de tetrametilo y ortocarbonato de tetraetilo, para la obtención del compuesto de fórmula (Ia):



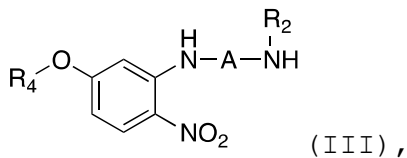
donde, R3 corresponde a un átomo de hidrógeno y "n" corresponde a cero o uno.

[029] Además de la etapa anteriormente mencionada, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I), puede comprender adicionalmente la etapa de:

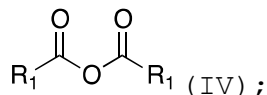
(d) reacción del compuesto de fórmula (Ia) obtenido en la etapa (c) con un agente halogenante seleccionado del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, para la obtención del compuesto de fórmula (Ia), donde R3 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende bromo, cloro y yodo.

[030] En otra configuración, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) de la presente invención comprende las etapas de:

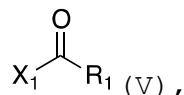
(a) reacción de un compuesto de fórmula (III)



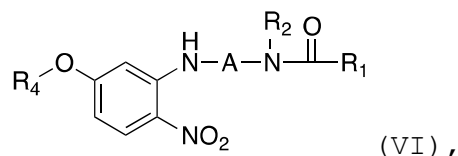
con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



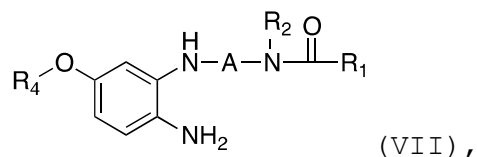
o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



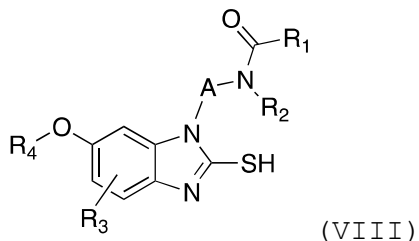
donde R1, R2 y R4 son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y X1 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende cloro y bromo, para la obtención de un compuesto de fórmula (VI)



(b) reacción del compuesto (VI) obtenido en la etapa (a) con un agente reductor para la obtención del compuesto de fórmula (VII)

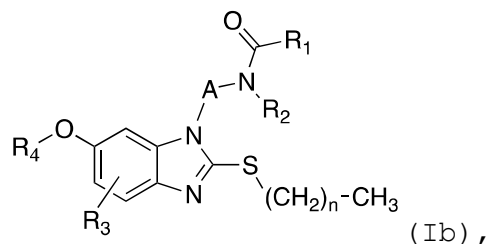


(e) la reacción del compuesto (VII) obtenido en la etapa (b) con tiourea para obtener el compuesto (VIII)



donde R3 corresponde a un átomo de hidrógeno;

(f) reacción del compuesto (VIII) obtenido en la etapa (e) con un agente alquilante para obtener el compuesto de fórmula (Ib)

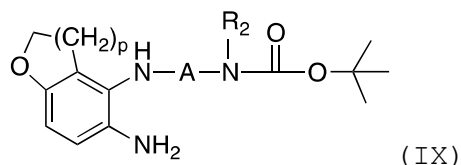


donde R3 corresponde a un átomo de hidrógeno y "n" corresponde a cero o uno;

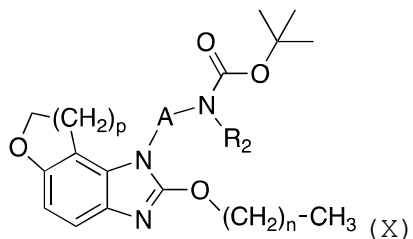
(g) reacción del compuesto de fórmula general (Ib) obtenido en la etapa (f) con un agente halogenante seleccionado del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, para la obtención del compuesto de fórmula general (Ib), donde R3 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende bromo, cloro y yodo.

[031] Es otro objeto de la presente invención el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (II) que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de fórmula (IX)

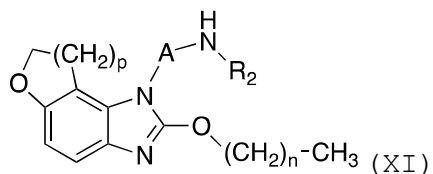


con un ortocarbonato de tetraalquilo seleccionado del grupo que comprende el ortocarbonato de tetrametilo y el ortocarbonato de tetraetilo para la obtención de un compuesto de fórmula (X)

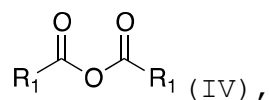


donde R2, "n" y "p" son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) o (II),

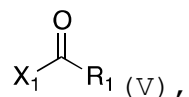
(b) reacción del compuesto de fórmula (X) obtenido en la etapa (a) con un agente de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (XI)



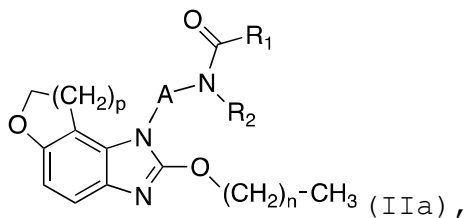
(c) reacción del compuesto de fórmula (XI) obtenido en (b) con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)

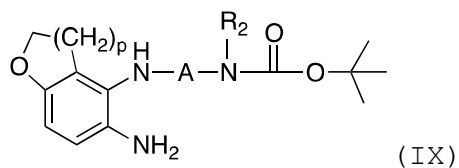


para la obtención del compuesto de fórmula (IIa),

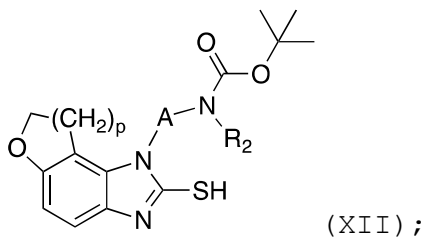


donde R1 es conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (II) y X1 corresponde a un átomo de bromo o cloro;

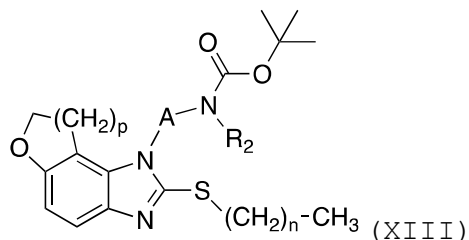
(d) reacción de un compuesto de fórmula (IX)



con tiourea obteniendo el compuesto de fórmula (XII)

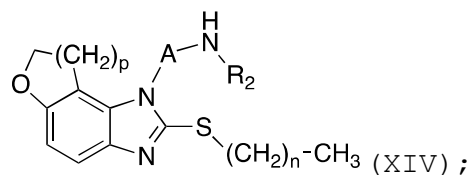


(e) reacción del compuesto de fórmula (XII) obtenido en la etapa (d) con un agente alquilante obteniendo el compuesto fórmula (XIII)

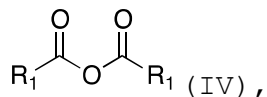


donde "n" es conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) o (II);

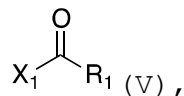
(f) reacción del compuesto obtenido en (e) con un agente de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (XIV)



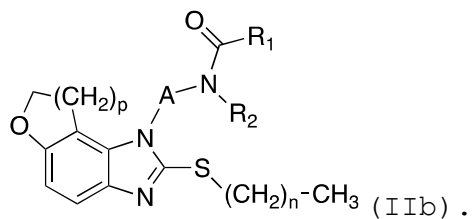
(g) reacción del compuesto de fórmula (XIV) obtenido en (f) con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)

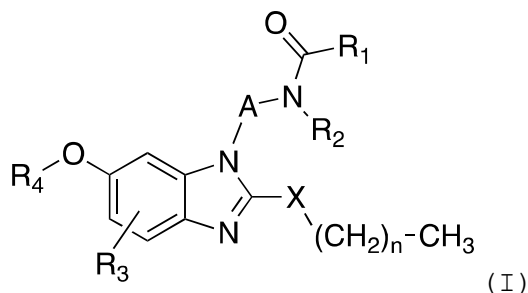


para la obtención del compuesto de fórmula (IIb):



[032] Es un objeto adicional de la presente invención una composición farmacéutica caracterizada por comprender un compuesto de fórmula general (I):

a)



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

R3 corresponde a un átomo de hidrógeno o de halógeno;

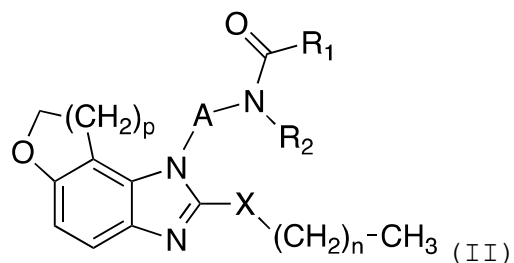
R4 corresponde a un grupo alquilo C1-6;

n es 0 o 1; y

b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[033] Es un objeto adicional de la presente invención una composición farmacéutica caracterizada por comprender un compuesto de fórmula general (II):

a)



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido(s) por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquénilo C2-6, o alquínilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

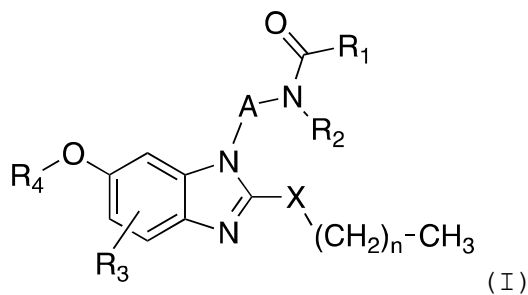
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

n es 0 o 1;

p es 1 o 2, y

b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[034] Además, es un objeto adicional de la presente invención el uso del compuesto de fórmula general (I):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

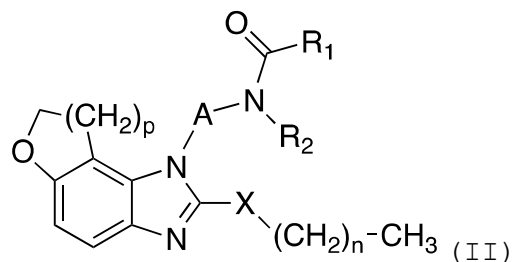
R3 corresponde a un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R4 corresponde a un grupo alquilo C1-6;

n es 0 o 1;

en la fabricación de una droga para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño.

[035] Además, es un objeto adicional de la presente invención el uso del compuesto de fórmula general (II):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

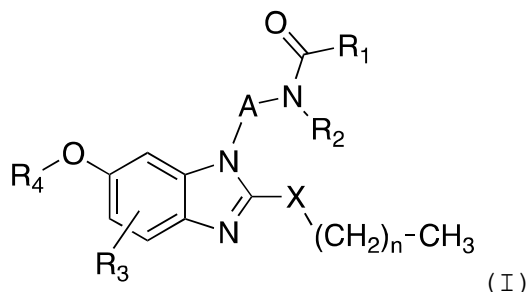
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

n es 0 o 1;

p es 1 o 2,

en la fabricación de una droga para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño.

[036] Otro objeto de la presente invención corresponde a un método de tratamiento de desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño, el cual comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula general (I):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

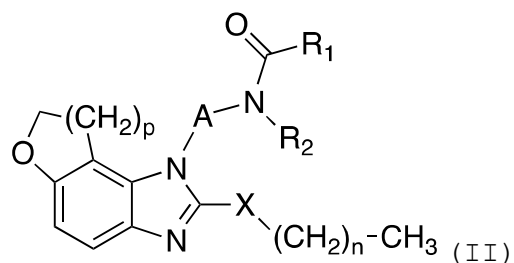
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

R3 corresponde a un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R4 corresponde a un grupo alquilo C1-6;

n es 0 o 1.

[037] Otro objeto de la presente invención corresponde a un método de tratamiento de desórdenes psiquiátricos y/o trastornos del sueño, el cual comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula general (II):



donde

X corresponde a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

n es 0 o 1;

p es 1 o 2.

Descripción Detallada de las Figuras

Figura 1. Cálculo de los valores de pKa del benzimidazol (A) y de su derivado sustituido con un grupo metoxi en la posición 2 del anillo (B).

Figura 2. Ejemplo del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I), incluyendo compuestos de fórmula (Ia) e (Ib).

Figura 3. Ejemplo del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (II), incluyendo compuestos de fórmula (IIa) y (IIb).

Descripción Detallada de la Invención

[038] La actividad melatoninérgica reducida observada anteriormente en la literatura para los análogos benzimidazólicos se ha mejorado en los compuestos de la presente invención.

[039] Podríamos explicar esta mejora debido al hecho de haber ocurrido la adición de sustituyentes que retiran electrones en la posición 2 del anillo, lo que aumenta la población de las moléculas que están en su forma no ionizada y mimetiza la neutralidad del indol presente en la molécula de melatonina, agonista natural de receptores melatoninérgicos.

[040] Diferencias de afinidad entre derivados indólicos y benzimidazólicos podrían explicarse a partir del análisis de la estabilidad de los ácidos conjugados del sistema benzimidazólico, es decir, a través del análisis de los valores de pKa y de la población de las moléculas que están neutras o protonadas (carga positiva) en pH = 7. Esto porque, en el caso de la melatonina, agonista melatoninérgico de alta afinidad por receptores MT1 y MT2, se esperaría que el 100% de la población de moléculas en solución estuviera en su forma neutra por tratarse de una molécula no ionizable en pH = 7. Además, analizando las estructuras de los anillos de otros agonistas potentes de receptores melatoninérgicos MT1 y MT2, como el Ramelteon, se puede observar también la predominancia de la forma

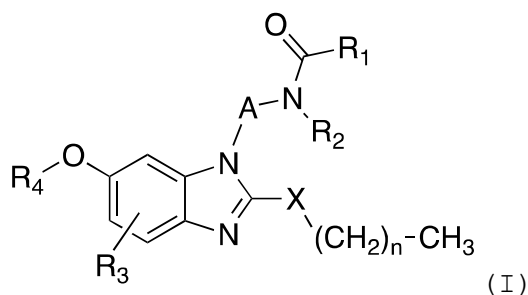
neutra en estas estructuras. De esta manera, para los derivados benzimidazólicos, menores valores de pKa podrían mejor mimetizar la neutralidad observada para la melatonina, y consecuentemente presentar mayor afinidad por los receptores MT1 y MT2.

[041] Cuando un derivado benzimidazólico no sustituido es protonado (generando su ácido conjugado), todo el sistema deslocaliza la densidad electrónica a través de los orbitales pi (π), a fin de intentar estabilizar la carga positiva en el anillo. En el caso del benzimidazol no sustituido, esto resulta en un valor de pKa ligeramente superior a 6 (J. Org. Chem., 1961, 26 (8), pp. 2789-2791). En otras palabras, una población significativa de especies protonadas con carga formal positiva existe en pH = 7. Sin embargo, si el derivado benzimidazólico está sustituido en la posición 2 del anillo con un grupo aceptor de electrones, el derivado sustituido presentaría en el anillo benzimidazólico una retirada de densidad electrónica causada por efecto inductivo, provocando de esta forma una mayor desestabilización de la forma protonada y una mayor población de moléculas en la forma neutra. Este factor haría que el valor de pKa de los derivados benzimidazólicos sustituidos con un grupo aceptor de electrones fuera menor. De hecho, el cálculo de los valores de pKa para los ácidos conjugados del anillo benzimidazólico y de su derivado sustituido con un metoxi en la posición 2 del anillo demostró un menor pKa para el último. Los valores se obtuvieron a través de los programas Epik (J. Comput. Aided Mol. Des., 2010, 24, 591-604) y Jaguar (Int. J. Quantum

Chem., 2013, 113 (18), 2110-2142) como se muestra en la Figura 1.

[042] Partiendo de esta premisa nueva e inventiva de sustitución del núcleo benzimidazólico en la posición 2 para obtener una molécula con carácter más ácido para las especies protonadas, se llegó a un resultado sorprendente de mayor afinidad frente a los receptores melatoninérgicos. Se observó un enlace del 66% (en MT1) y el 52% (en MT2) con el derivado benzimidazólico no sustituido (IA2-116) y el 100% (en MT1) y el 98% (en MT2) con el derivado benzimidazólico 2-metoxi-sustituido (IA2-118) (ambos en la concentración de 1µM). Esta mejora en el enlace puede ser explicada porque en pH neutro, hay una mayor población de IA2-118 en forma neutra, así como la melatonina.

[043] Los compuestos benzimidazólicos de la presente invención están representados por la fórmula general (I)



donde

X es a un átomo de oxígeno o de azufre;

A corresponde a un grupo alquilo lineal C2-4, el cual puede tener uno o más de sus hidrógenos sustituido(s) por un grupo alquilo seleccionado de metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R1 corresponde a un grupo alquilo C1-6, o alquenilo C2-6, o alquinilo C2-6, o haloalquilo C1-6, o cicloalquilo C3-6, o alquilo C1-2-cicloalquilo C3-6;

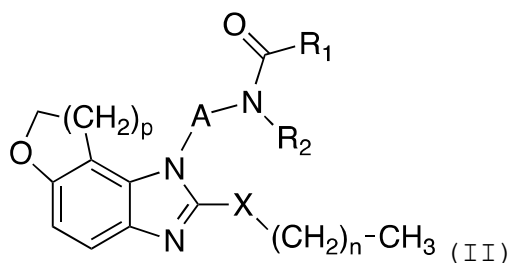
R2 corresponde a un hidrógeno o un grupo alquilo C1-3;

R3 corresponde a un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R4 corresponde a un grupo alquilo C1-6;

n es 0 o 1

y por su realización particular donde el sustituyente -O-R4 forma un tercer ciclo a través de la sustitución de un hidrógeno vecinal del anillo bencénico, la cual está representada por la fórmula general (II)



donde X, R1, R2 y "n" son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y "p" corresponde a 1 o 2.

[044] Para aclarar o dilucidar los términos empleados en la presente invención y su alcance, se presentan a continuación definiciones más detalladas de los conceptos presentados en este documento.

[045] En la presente invención, excepto cuando son definidos de otra forma, los términos alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo, comprenden tanto los derivados ramificados como los no ramificados.

[046] El término alquilo corresponde a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que se presenta completamente

saturado. Ejemplos no limitantes de alquilos son: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros.

[047] Los términos alquenilo y alquinilo corresponden a hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen insaturación, los alquenilos presentando al menos un enlace doble, y los alquinilos presentando al menos un enlace triple. Ejemplos no limitantes de alquenilos y alquinilos son: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y sus isómeros.

[048] El término haloalquilo corresponde a un grupo alquilo que contiene al menos uno de sus hidrógeno sustituido por un halógeno seleccionado del grupo que comprende el flúor, cloro, bromo e yodo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilos son: clorometilo, cloroetilo, cloropropilo, clorobutilo, bromometilo, bromoetilo, bromopropilo, bromobutilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, triclorometilo, trifluorometilo, tribromometilo, yodometilo, yodoetilo, yodopropilo y sus isómeros.

[049] El término cicloalquilo corresponde a hidrocarburos monocíclicos completamente saturados. Son ejemplos no limitantes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[050] El término alquilo-cicloalquilo corresponde a un cicloalquilo C3-6 unido a un compuesto por un grupo alquilo que comprende al menos un átomo de carbono.

[051] Los halógenos preferentemente seleccionados para ser empleados en la presente invención corresponden al flúor, bromo, cloro y el yodo.

[052] Todas las definiciones de los compuestos aquí descritos incluyen, además de posibles variaciones en sus formas químicas, también sus modificaciones estructurales y físicas, incluyendo los posibles isómeros, sus formas polimórficas, sus solvatos e hidratos o su forma amorfa.

[053] En los casos particulares donde el compuesto de la presente invención presenta carbonos asimétricos, tanto los enantiómeros puros, sus mezclas racémicas y los posibles diastereómeros, se encuentran incluidos en el alcance de la presente invención.

[054] En caso de que el compuesto de la presente invención presente la isomería geométrica tipo cis-trans o isomería E-Z, se subentiende que estos isómeros independientes o asociados se encuentran incluidos en el alcance de esta invención.

[055] Los ejemplos preferidos, aunque no limitantes, del compuesto de fórmula general (I) incluyen:

- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)propionamida;
- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)butiramida;

- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida;
- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclobutano carboxamida;
- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopentano carboxamida;
- N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclohexano carboxamida;
- N-(3-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida;
- N-(3-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida;
- N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)propionamida;
- N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)butiramida;
- N-(1-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il)acetamida;
- 2-Bromo-N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(6-metoxi-2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(5-bromo-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(3-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida;

- N-(3-(5-cloro-2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida;
- N-(2-(5-cloro-2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida;
- N-(2-(7-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida.

[056] Los ejemplos preferidos, aunque no limitantes, del compuesto de fórmula general (II) incluyen:

- N-(2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)acetamida;
- N-(2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)acetamida.

[057] Los compuestos de fórmula general (I) y (II) de la presente invención se sintetizaron de acuerdo con las Figuras 2 y 3 presentadas en la presente invención.

[058] De acuerdo con la Figura 2, el compuesto de partida (III), obtenido mediante un procedimiento análogo al descrito por Depreux (Synthetic Communications 1994, 24 (15), 2123-2132), es acilado empleando anhídridos o haluros de ácidos carboxílicos para la introducción del sustituyente R1, obteniendo el compuesto intermedio (VI). El compuesto (VI) se reduce entonces para la obtención del intermedio (VII). El intermedio (VII) es ciclizado empleando ortocarbonatos de tetraalquilo, como el ortocarbonato de tetrametilo y el ortocarbonato de tetraetilo, generando el compuesto de fórmula

(Ia), donde el sustituyente R3 corresponde a un hidrógeno. La introducción del halógeno como sustituyente R3 se efectúa en etapa posterior, a través de la reacción del compuesto (Ia) con una N-halosuccinimida seleccionada del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, obteniéndose el compuesto de fórmula (Ia) donde R3 es bromo, cloro o yodo.

[059] Por otro lado, la ciclización del intermedio (VII) con tiourea conduce a la formación del intermedio (VIII), el cual es alquilado empleando un agente alquilante para la formación del compuesto de fórmula (Ib) donde R3 corresponde a un hidrógeno. Igualmente, la introducción del halógeno como sustituyente R3 se efectúa en una etapa posterior a través de la reacción del compuesto (Ib) con una N-halosuccinimida seleccionada del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, obteniéndose el compuesto de fórmula (Ib) donde R3 es bromo, cloro o yodo.

[060] En la Figura 3 se describe la obtención del compuesto de fórmula general (II). De acuerdo con este esquema, el intermedio (IX), obtenido por procedimiento análogo al descrito por Koike et al. (Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54(12), 4207-4218), es ciclizado empleando ortocarbonatos de tetraalquilo, como el ortocarbonato de tetrametilo y el ortocarbonato de tetraetilo, generando el intermedio (X). Este intermedio es desprotegido generando el intermedio (XI), el cual es acilado empleando anhídridos o haluros de ácidos carboxílicos

para la introducción del sustituyente R₁, obteniéndose entonces el compuesto de fórmula (IIa).

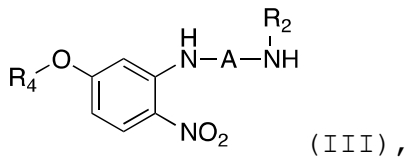
[061] Alternativamente, la ciclización del intermedio (IX) con tiourea lleva a la formación del intermedio (XII), el cual es alquilado empleando un agente alquilante generando el intermedio (XIII). El intermedio (XIII) es entonces desprotegido y acilado con anhídridos o haluros de ácidos carboxílicos para la introducción del sustituyente R₁, de forma que se obtiene el compuesto de fórmula (IIb).

[062] Es importante destacar, que los compuestos de fórmulas (Ia) e (Ib) son parte integrante de la invención y están incluidos en el compuesto de fórmula general (I).

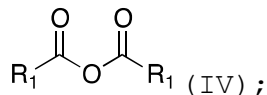
[063] Igualmente, los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) son parte integrante de la invención y están incluidos en el compuesto de fórmula general (II).

[064] Es, por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I), que comprende las siguientes etapas:

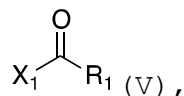
(a) reacción de un compuesto de fórmula (III)



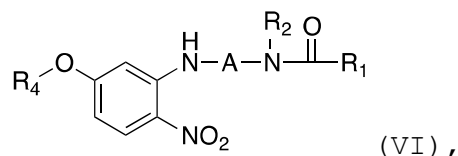
con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



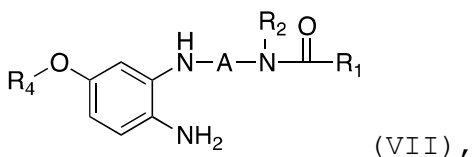
o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



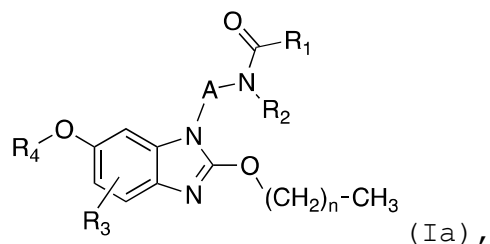
donde R1, R2 y R4 son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y X1 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende cloro y bromo, para la obtención de un compuesto de fórmula (VI)



(b) reacción del compuesto (VI) obtenido en la etapa (a) con un agente reductor para la obtención del compuesto de fórmula (VII)



(c) reacción del compuesto (VII) obtenido en la etapa (b) con un ortocarbonato de tetraalquilo seleccionado del grupo que comprende el ortocarbonato de tetrametilo y ortocarbonato de tetraetilo, para la obtención del compuesto de fórmula (Ia):

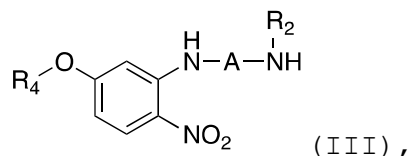


donde, R3 corresponde a un átomo de hidrógeno y "n" corresponde a cero o uno;

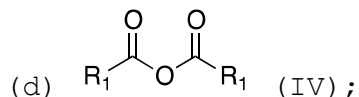
reacción del compuesto de fórmula (Ia) obtenido en la etapa (c) con un agente halogenante seleccionado del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, para la obtención del compuesto de fórmula (Ia), donde R3 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende bromo, cloro y yodo.

[065] Es, por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención un procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I), que comprende las siguientes etapas:

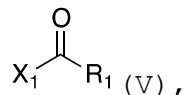
(a) reacción de un compuesto de fórmula (III)



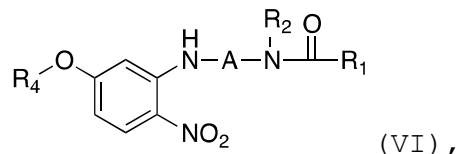
con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



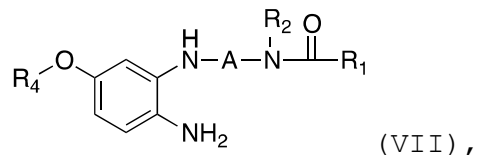
o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



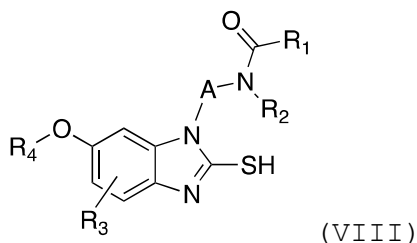
donde R1, R2 y R4 son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y X1 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende cloro y bromo, para la obtención de un compuesto de fórmula (VI)



(b) reacción del compuesto (VI) obtenido en la etapa (a) con un agente reductor para la obtención del compuesto de fórmula (VII)

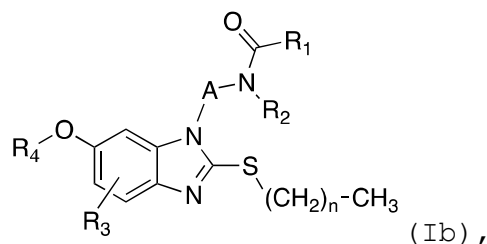


(e) reacción del compuesto (VII) obtenido en la etapa (b) con tiourea para obtener el compuesto (VIII)



donde R3 corresponde a un átomo de hidrógeno;

(f) reacción del compuesto (VIII) obtenido en la etapa (e) con un agente alquilante para obtener el compuesto de fórmula (Ib)

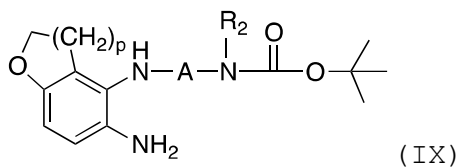


donde R3 corresponde a un átomo de hidrógeno y "n" corresponde a cero o uno;

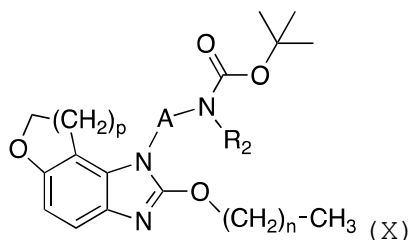
(g) reacción del compuesto de fórmula general (Ib) obtenido en la etapa (f) con un agente halogenante seleccionado del grupo que comprende la N-bromosuccinimida, la N-clorosuccinimida y la N-yodosuccinimida, para la obtención del compuesto de fórmula general (Ib), donde R3 corresponde a un halógeno seleccionado del grupo que comprende bromo, cloro y yodo.

[066] Es otro objeto de la presente invención el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (II) que comprende las siguientes etapas:

(a) reacción de un compuesto de fórmula (IX)

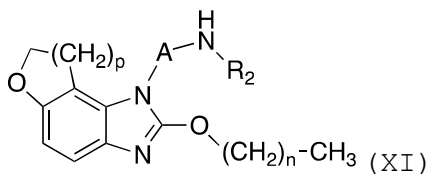


con un ortocarbonato de tetraalquilo seleccionado del grupo que comprende el ortocarbonato de tetrametilo y el ortocarbonato de tetraetilo, para la obtención de un compuesto de fórmula (X)

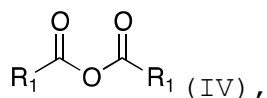


donde R₂, "n" y "p" son conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (II),

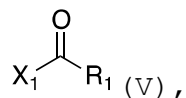
(b) reacción del compuesto de fórmula (X) obtenido en la etapa (a) con un agente de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (XI)



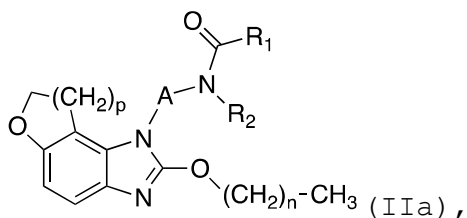
(c) reacción del compuesto de fórmula (XI) obtenido en (b) con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



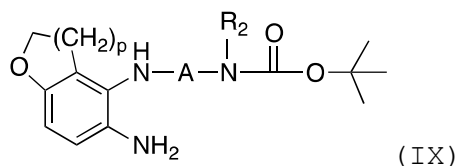
para la obtención del compuesto de fórmula (IIa),



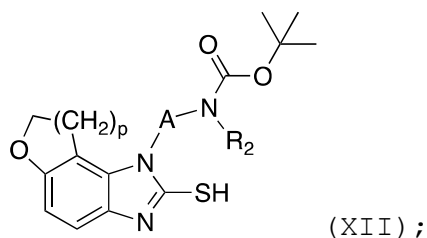
donde R1 es conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I) y X1 corresponde a un átomo de bromo o cloro.

[067] En una configuración opcional, el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (II) comprende las siguientes etapas:

(d) reacción de un compuesto de fórmula (IX)

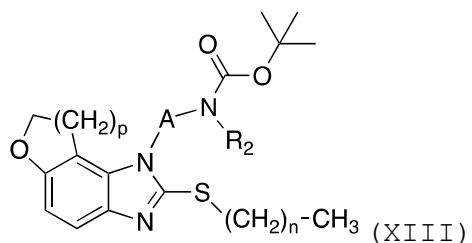


con tiourea obteniendo el compuesto de fórmula (XII)



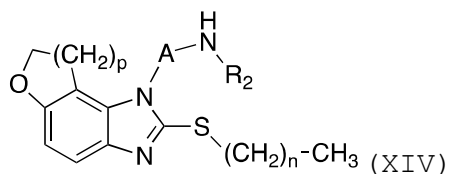
(e) reacción del compuesto de fórmula (XII) obtenido en la etapa

(d) con un agente alquilante obteniendo el compuesto fórmula (XIII)

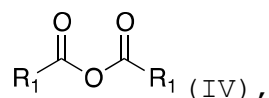


donde "n" es conforme a lo descrito para el compuesto de fórmula general (I);

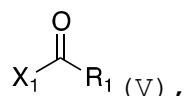
(f) reacción del compuesto obtenido en (e) con un agente de desprotección para obtener un compuesto de fórmula (XIV):



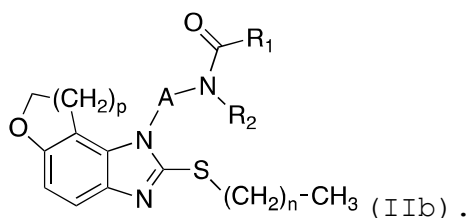
(g) reacción del compuesto de fórmula (XIV) obtenido en (f) con un anhídrido de ácido carboxílico de fórmula (IV)



o con un haluro de ácido carboxílico de fórmula (V)



para la obtención del compuesto de fórmula (IIb):



[068] De nuevo es válido destacar que los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) son parte integrante de la invención y están incluidos en el compuesto de fórmula general (I). Igualmente, los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) forman parte integrante de la invención y se incluyen en el compuesto de fórmula general (II).

[069] Los anhídridos de ácidos carboxílicos empleados en el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) o (II), comprenden los compuestos disponibles comercialmente o aquellos preparados sintéticamente. Los ejemplos no limitantes de anhídridos de ácidos carboxílicos que se pueden ser empleados en esta invención incluyen los anhídridos acético, propiónico, butírico, crotónico, valérico, entre otros.

[070] Los haluros de ácidos carboxílicos empleados en el procedimiento de obtención del compuesto de fórmula general (I) o (II), comprenden tanto los compuestos comercialmente disponibles como aquellos preparados sintéticamente. Los ejemplos no limitantes de los haluros de ácidos carboxílicos incluyen los cloruros y bromuros de los ácidos acéticos, propanoico, butanoico, valérico, ciclopropanocarboxílico, ciclobutanocarboxílico, ciclopentanocarboxílico, ciclohexanocarboxílico, alfa-bromoacético, alfa-cloroacético, entre otros.

[071] Los agentes alquilantes o de alquilación, corresponden a sustancias que poseen la propiedad de transferir grupos alquílicos entre moléculas. Existen diversos agentes de alquilación disponibles en el mercado, así como variadas son las reacciones empleadas con este propósito. Los ejemplos no limitantes de agentes de alquilación empleados en el procedimiento descrito en esta invención, corresponden a los haluros de alquilo, como los bromuros o yoduros de metilo y etilo.

[072] Los agentes de desprotección corresponden a sustancias químicas que se emplean para la retirada de grupos protectores. Por su vez, los grupos protectores corresponden a grupos químicos que se emplean para proteger funciones específicas que, cuando no modificadas, son susceptibles de reaccionar o sufrir cambios con reactivos empleados para modificaciones estructurales dirigidas a otras posiciones de la molécula. En la presente invención un ejemplo no limitante de

agente de desprotección, capaz de retirar el grupo protector terc-butoxicarbonilo de los intermedios (X) y (XIII) corresponde al ácido trifluoroacético.

[073] En el presente invento, un agente reductor tiene como función promover la transformación de un grupo nitro aromático en un grupo amino. Se pueden emplear varios reactivos para promover esta reducción. Ejemplos no limitantes de agentes reductores típicos de grupos nitro aromáticos incluyen hierro o estaño en medio de ácido clorhídrico, zinc, catalizadores metálicos diversos, entre otros.

[074] Es importante subrayar que el presente invento también comprende los isómeros, tautómeros, enantiómeros puros, mezclas racémicas y diastereómeros del compuesto de fórmula general (I) o (II), así como las mezclas entre éstos en cualquier proporción.

[075] Dependiendo del medio empleado para la cristalización, el compuesto de fórmula general (I) o (II) podrá presentar diferentes aspectos. Así, la presente invención también comprende la forma amorfa, los solvatos, hidratos y polimorfos del compuesto de fórmula (I) o (II).

[076] Para ejercer su actividad, el compuesto de fórmula general (I) o (II) deberá ser administrado a un organismo animal, un mamífero, particularmente a un humano, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, es decir, asociado a los vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para cada vía de administración.

[077] Las composiciones farmacéuticas del presente invento contienen como ingrediente activo uno o más compuestos aquí propuestos, asociados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El ingrediente activo es normalmente mezclado, diluido o encapsulado con al menos un vehículo. La composición final puede estar en forma de cápsula, sobre, papel u otro medio de contención. Cuando el vehículo es un diluyente, puede estar en forma sólida, semi-sólida, o líquida, actuando como un portador, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, sobres, suspensiones, emulsiones, soluciones, aerosoles (en medio sólido o líquido), cremas, cápsulas duras o blandas, supositorios, soluciones inyectables.

[078] En el presente invento, se considera vehículo farmacéuticamente adecuado cualquier sustancia distinta del compuesto de fórmula general (I) o (II), que se haya introducido intencionalmente para producir una forma de dosificación farmacéutica apropiada a una vía de administración. Los ejemplos no limitantes de vehículos (excipientes) farmacéuticos adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas son descritos en Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations - Vol. 1 a 6 - 2004 - Sarfaraz K. Niazi - CRC Press y Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing.

[079] Ejemplos no limitantes de vías de administración de la composición que comprende el compuesto de fórmula general (I) o (II) son la vía oral, parenteral, nasal, rectal,

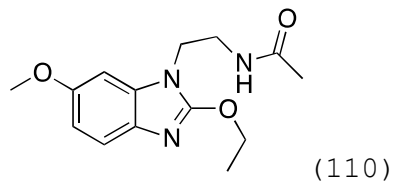
transmucosa y transdérmica, siendo particularmente preferida la administración por vía oral.

[080] La dosis terapéutica a emplearse de los compuestos de la presente invención debe ser planificada y calculada de acuerdo con la vía de administración elegida, la edad, el peso y la condición del paciente y la severidad del trastorno tratado. En general, los compuestos de la presente invención se administran en dosis terapéuticamente eficaces que varían de aproximadamente 0,1 mg a unos 2.000 mg al día. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas dosis-respuesta derivadas de modelos in vitro o modelos animales. Típicamente, el clínico administrará el compuesto hasta una dosis adecuada para obtener el efecto deseado.

[081] Los ejemplos descritos en la parte experimental tienen el propósito de ejemplificar una de las innumerables maneras de realizar la invención, sin embargo, sin limitar, el alcance de la misma.

Ejemplo 1

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida;



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)acetamida

[082] En un reactor de 500mL equipado con condensador de reflujo, agitación magnética y calentamiento, se añadieron N¹-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (6,0g, 28,4mmol) (Depreux et al. - Synthetic Communications 1994, col. 24(15),

pg. 2123-2132), etanol (200mL) y anhídrido acético (2,78mL, 29,2mmol). El medio reactivo fue calentado a una temperatura de 60°C y se mantuvo bajo agitación durante 1 hora para completar la reacción. El etanol fue rotoevaporado hasta sequedad y el residuo disuelto en cloroformo (400mL). La solución clorofórmica fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 15% (2 x 200mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada rindiendo el compuesto título como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 6,8g. Rendimiento: 94,5%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)acetamida

[083] En un reactor de 500mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)acetamida (3,0g, 11,8mmol) y metanol (300mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (11,55g, 176mmol) y formato de amonio (5,61g, 89,0mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y el residuo fue extraído con diclorometano (3 x 300mL). Los orgánicos reunidos fueron lavados con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 500mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (400mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 2,4g. Rendimiento: 91%)

(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida

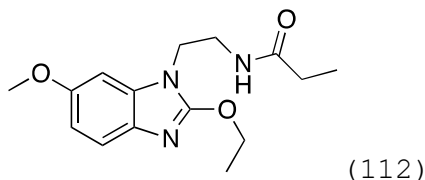
[084] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)acetamida (500mg, 2.24mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,72g, 8,96 mmol) y luego ácido acético (0,013g, 0,216 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 385mg. Rendimiento: 62%)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45 (t, J=7.08 Hz, 4 H) 1.92 (s, 3 H) 3.58 (q, J=5.89 Hz, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.06 - 4.15 (m, 3 H) 4.51 (q, J=7.08 Hz, 2 H) 5.77 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.75 - 6.80 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.57 Hz, 1 H);

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 14.71 (s, 1 C) 23.10 (s, 1 C) 38.99 (s, 1 C) 41.23 (s, 1 C) 56.01 (s, 1 C) 66.12 (s, 1 C) 93.51 (s, 1 C) 109.24 (s, 1 C) 118.07 (s, 1 C) 134.05 (s, 1 C) 134.35 (s, 1 C) 155.55 (s, 1 C) 156.78 (s, 1 C) 170.53 (s, 1 C).

Ejemplo 2

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)propionamida



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)propionamida

[085] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL,

4,81mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de cloruro de propionilo (0,42mL, 4,80mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadieron 20mL de solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (20mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,14g. Rendimiento: 90%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)propionamida

[086] En un reactor de 100mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)propionamida (0,56g, 2,10mmol) y metanol (50mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (2,04g, 31,2mmol) y formato de amonio (0,99g, 15,7mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (300mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, lavada con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 200mL),

seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (300mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,45g. Rendimiento: 90%)

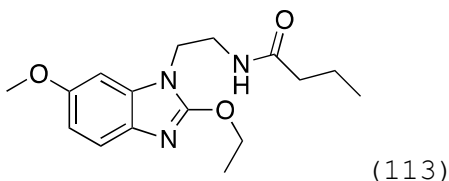
(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)propionamida

[087] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)propionamida (450mg, 1,90mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,46g, 7,59 mmol) y luego ácido acético (0,011g, 0,189 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 309mg. Rendimiento: 56%)

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 1.46 (t, J=7.10 Hz, 2 H) 2.13 (q, J=7.55 Hz, 1 H) 3.59 (q, J=5.89 Hz, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 4.11 (t, J=5.76 Hz, 1 H) 4.55 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 5.64 (br s, 1 H) 6.77 (dd, J=8.64, 2.48 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.64 Hz, 1 H)

Ejemplo 3

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)butiramida



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)butiramida

[088] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,80mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de cloruro de butanoilo (0,49mL, 4,73mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10 ml). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y con solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,17g. Rendimiento: 88%).

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)butiramida

[089] En un reactor de 100mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)butiramida (0,51g, 1,81mmol) y metanol (50mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (1,76g, 26,9mmol) y formato de amonio (0,86g, 13,6mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado, el

residuo extraído con diclorometano (300mL), lavado con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 200mL), seguida de solución acuosa saturada con cloruro de sodio (300mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,40g. Rendimiento: 87,8%)

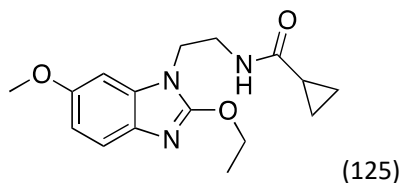
(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)butiramida

[090] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)butiramida (400mg, 1,59mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,22g, 6,37mmol) y luego ácido acético (0,010g, 0,159 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (20mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (20mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 258mg. Rendimiento: 53%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (t, J=7.38 Hz, 3 H) 1.46 (t, J=7.08 Hz, 3 H) 1.57 - 1.67 (m, 3 H) 2.05 - 2.10 (m, 2 H) 3.60 (q, J=5.97 Hz, 2 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 4.08 - 4.14 (m, 2 H) 4.54 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 5.64 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.61 Hz, 1 H)

Ejemplo 4

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclopropano carboxamida

[091] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,80mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,43mL, 4,73mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,17g. Rendimiento: 88,5%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclopropano carboxamida

[092] En un reactor de 200mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclopropano carboxamida (0,79g, 2,83mmol) y metanol (70mL). La mezcla fue calentada a una

temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (2,78g, 42,5mmol) y formato de amonio (1,34, 22,3 mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (300mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, lavada con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 150mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (150mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,64g. Rendimiento: 90,8%)

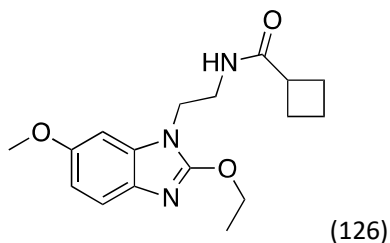
(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida

[093] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclopropano carboxamida (500 mg, 2.01mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,54 g, 8,01mmol) y luego ácido acético (0,012g, 0.201 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 350mg. Rendimiento: 57,5%)

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.67 - 0.77 (m, 2 H) 0.80 - 1.03 (m, 2 H) 1.19 - 1.34 (m, 1 H) 1.45 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 3.61 (q, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 (t, $J=5.65$ Hz, 2 H) 4.51 (q, $J=7.02$ Hz, 2 H) 5.96 (br s, 1 H) 6.71 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H) 6.78 (dd, $J=8.70, 2.44$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H)

Ejemplo 5

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclobutano carboxamida



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclobutano carboxamida

[094] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,80mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,54mL, 4,73mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue

separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,25g. Rendimiento: 90%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclobutano carboxamida

[095] En un reactor de 200mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclobutano carboxamida (0,785g, 2,68mmol) y metanol (60mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron 2,60 g de zinc en polvo (2,60g, 39,8mmol) y 1,26g de formato de amonio (1,26g, 20,0mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (300mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, lavada con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 150mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (150mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m= 0,64g. Rendimiento: 90,8%)

(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclobutano carboxamida

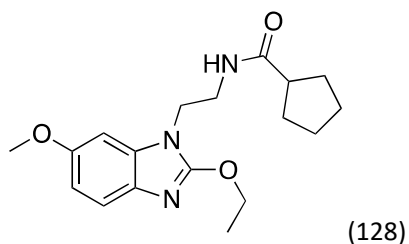
[096] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclobutano carboxamida (600 mg,

2.28mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,75g, 9,11 mmol) y luego ácido acético (0,014g, 0.23 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (30mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (30mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 362mg. Rendimiento: 50%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.47 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.77 - 1.97 (m, 2 H) 2.04 - 2.11 (m, 2 H) 2.17 - 2.25 (m, 2 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 3.60 (q, J=5.95 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.11 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 4.55 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 5.54 (br s, 1 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.70, 2.44 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

Ejemplo 6

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopentano carboxamida;



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclopentano carboxamida

[097] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,80mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una

solución de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,585mL, 4,73mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,2g. Rendimiento: 83%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclopentano carboxamida

[098] En un reactor de 50mL se añadieron N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclopentano carboxamida (0,100g, 0,325mmol) y metanol (20mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (0,317g, 4,85mmol) y formato de amonio (0,153g, 2,43mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (100mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, lavada con solución acuosa de

hidróxido de sodio 6M (2 x 50mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (50mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,082g. Rendimiento: 90,8%)

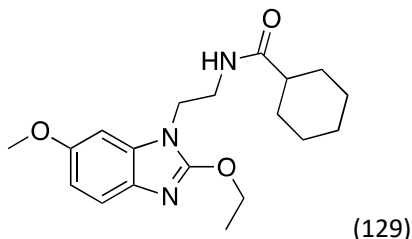
(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopentano carboxamida

[099] En un reactor de 10 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclopentano carboxamida (82mg, 0.296mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (0,227g, 1,18 mmol) y luego ácido acético (0,0018g, 0.030 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (5mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (5mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 49mg. Rendimiento: 50%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.41 - 1.60 (m, 6 H) 1.63 - 1.83 (m, 9 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 3.60 (q, J=5.85 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.10 (t, J=5.80 Hz, 2 H) 4.54 (q, J=7.17 Hz, 2 H) 5.62 (br s, 1 H) 6.71 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=8.54, 2.44 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

Ejemplo 7

N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclohexano carboxamida



(A) N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclohexano carboxamida

[0100] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,80mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de 0,64mL cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,64mL, 4,73mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,3g. Rendimiento: 86%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclohexano carboxamida

[0101] En un reactor de 50mL se añadieron 0,100g N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)ciclohexano carboxamida

(0,100g, 0,311mmol) y metanol (20mL). La mezcla fue calentada a una temperatura de alrededor de 45°C bajo agitación para la disolución del sólido. A continuación, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (0,030g, 4,65mmol) y formato de amonio (0,147g, 2,33mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (100mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, lavada con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 50mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (50mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,082g. Rendimiento: 90%)

(C) N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclohexano carboxamida

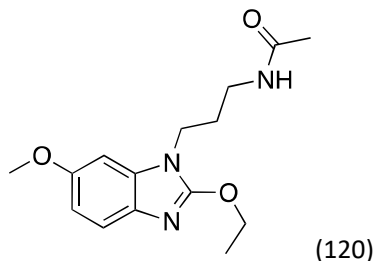
[0102] En un reactor de 10 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)ciclohexano carboxamida (82mg, 0.281mmol), se añadieron el ortocarbonato de tetraetilo (0,216g, 0,113 mmol) y luego ácido acético (0,0017g, 0.028 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (5mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (5mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1)

obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 53,4mg)
Rendimiento: 55%).

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.28 - 1.48 (m, 5 H) 1.57 - 1.68 (m, 4 H) 1.69 - 1.79 (m, 4 H) 1.97 (tt, $J=11.73$, 3.30 Hz, 1 H) 3.60 (q, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 (t, $J=5.72$ Hz, 2 H) 4.55 (q, $J=7.17$ Hz, 2 H) 6.71 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H) 6.77 (dd, $J=8.70$, 2.44 Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)

Ejemplo 8

N-(3-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida



(A) N-(3-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)propil)acetamida

[0103] En un reactor de 100mL se añadieron 3-cloro-4-nitroanisol (7,00g, 37,3mmol), 1,3-propilenodiamina (37mL, 439mmol) y bromuro cúprico (3,5g, 15,7mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y calentamiento entre 60 y 65°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, el medio reactivo fue diluido en agua (140mL) y extraído con cloroformo (3 x 220mL). Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas con agua (300mL). El cloroformo fue secado con sulfato de magnesio y rotoevaporado hasta sequedad rindiendo un aceite que fue disuelto en etanol (300mL). A esta solución se añadió anhídrido acético (4,2mL, 44,1mmol), el medio reactivo fue calentado a 60°C y mantenido bajo agitación por 1 hora. A continuación, el etanol fue rotoevaporado hasta sequedad y el aceite resultante disuelto en

acetato de etilo. Esta solución fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 15%, la fase acetato separada, secada con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporada, rindiendo el producto como aceite amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 8,2g. Rendimiento: 82%).

(B) N-(3-((2-amino-5-metoxifenil)amino)propil)acetamida

[0104] En un reactor de 200mL se añadieron N-(3-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)propil)acetamida (1,0g, 3,74mmol) y metanol (50mL). La mezcla fue mantenida bajo fuerte agitación y se añadieron zinc en polvo (3,65g, 55,8mmol) y formato de amonio (1,77g, 28,1mmol). La mezcla se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 1 hora y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y al residuo se añadió diclorometano (300mL). La mezcla se mantuvo bajo agitación para la extracción del producto, fue filtrada, el diclorometano fue lavado con solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (2 x 150mL), seguida de una solución saturada de cloruro de sodio (150mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada hasta sequedad rindiendo un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa sintética. (m = 0,87g. Rendimiento: 98%)

(C) N-(3-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida

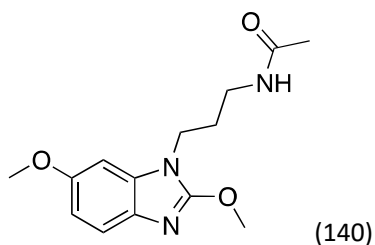
[0105] En un reactor de 50 ml que contenía N-(3-((2-amino-5-metoxifenil)amino)propil)acetamida (500mg, 2.10mmol), se añadieron el ortocarbonato de tetraetilo (1,62g, 8,4 mmol) y luego ácido acético (0,013g, 0.210 mmol). La reacción fue

calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado y lavado con éter etílico (25mL). El producto fue purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 356mg. Rendimiento: 58%)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (t, J=7.12 Hz, 3 H) 1.93 - 2.09 (m, 5 H) 3.25 (q, J=6.68 Hz, 2 H) 3.75 - 4.08 (m, 6 H) 4.59 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 5.59 (br s, 1 H) 6.68 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.64, 2.44 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.64 Hz, 1 H);
¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 14.78 (s, 1 C) 23.28 (s, 1 C) 28.56 (s, 1 C) 36.86 (s, 1 C) 39.50 (s, 1 C) 56.05 (s, 1 C) 66.21 (s, 1 C) 93.90 (s, 1 C) 108.71 (s, 1 C) 118.11 (s, 1 C) 133.86 (s, 1 C) 134.22 (s, 1 C) 155.37 (s, 1 C) 156.74 (s, 1 C) 170.15 (s, 1 C).

Ejemplo 9

N-(3-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida



[0106] En un reactor de 50 ml que contenía N-(3-((2-amino-5-metoxifenil)amino)propil)acetamida (Ejemplo 8 (B)) (400mg, 1.69mmol), se añadieron ortocarbonato de tetrametilo (0,92 g, 6,74 mmol) y luego ácido acético (0,010g, 0.169 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura

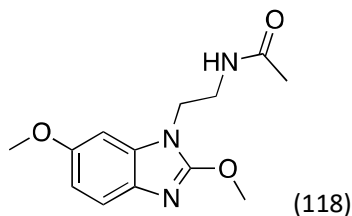
durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 271mg. Rendimiento: 58%).

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.92 - 2.08 (m, 5 H) 3.26 (q, J=6.72 Hz, 2 H) 3.75 - 3.86 (m, 3 H) 3.93 - 4.20 (m, 6 H) 5.57 (br s, 1 H) 6.68 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.68, 2.44 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.62 Hz, 1 H);

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 23.26 (s, 1 C) 28.67 (s, 1 C) 37.00 (s, 1 C) 39.68 (s, 1 C) 56.03 (s, 1 C) 57.17 (s, 1 C) 93.91 (s, 1 C) 108.75 (s, 1 C) 118.19 (s, 1 C) 134.06 (s, 1 C) 155.42 (s, 1 C) 157.32 (s, 1 C) 170.21 (s, 1 C).

Ejemplo 10

N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



[0107] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)acetamida (Ejemplo 1 (B)) (550 mg, 2,46mmol) se añadieron ortocarbonato de tetrametilo (1,34 g, 9,85 mmol) y luego ácido acético (0,015g, 0,250 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico

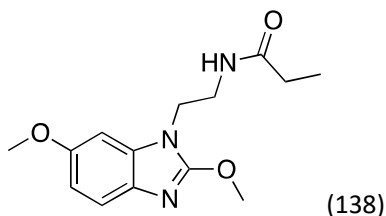
(25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 344mg. Rendimiento: 53%)

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.92 (s, 3 H) 3.57 (q, J=5.92 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.06 - 4.13 (m, 5 H) 5.83 (br s, 1 H) 6.72 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 6.75 - 6.81 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H);

¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 23.13 (s, 1 C) 38.96 (s, 1 C) 41.24 (s, 1 C) 55.99 (s, 1 C) 57.02 (s, 1 C) 93.45 (s, 1 C) 109.32 (s, 1 C) 118.16 (s, 1 C) 133.82 (s, 1 C) 134.56 (s, 1 C) 155.61 (s, 1 C) 157.34 (s, 1 C) 170.69 (s, 1 C)

Ejemplo 11

N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)propionamida



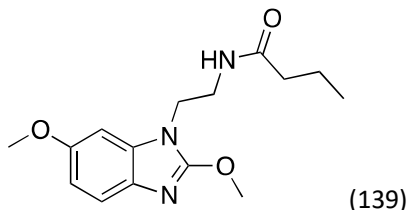
[0108] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)propionamida (Ejemplo 2 (B)) (200mg, 0.84mmol), se añadieron ortocarbonato de tetrametilo (0,460g, 3,37 mmol) y luego ácido acético (0,010g, 0.167 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (10mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (10mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1)

obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 129mg
Rendimiento: 55%)

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.10 (t, $J=7.63$ Hz, 3 H) 2.13 (q, $J=7.63$ Hz, 2 H) 3.58 (q, $J=5.85$ Hz, 2 H) 3.68 - 3.88 (m, 3 H) 3.97 - 4.17 (m, 5 H) 5.66 (br s, 1 H) 6.71 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 6.78 (dd, $J=8.54, 2.44$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)

Ejemplo 12

N-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)butiramida



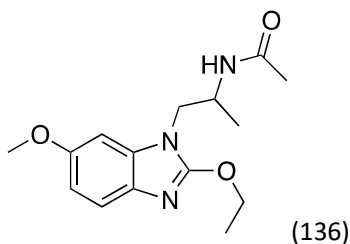
[0109] En un reactor de 10 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)butiramida (Ejemplo 3 (B)) (100mg, 0.398mmol), se añadieron ortocarbonato de tetrametilo (0,217 g, 1,59 mmol) y luego ácido acético (0,024g, 0.0398 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió de éter etílico (5mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (5mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco. (m = 55,6mg. Rendimiento: 48%).

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.91 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 2 H) 2.08 (t, $J=7.55$ Hz, 2 H) 3.44 - 3.64 (m, 2 H) 3.71 - 3.88 (m, 3 H) 4.04 - 4.17 (m, 6 H) 5.65 (br s, 1 H)

6.72 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 6.78 (dd, $J=8.70, 2.44$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.70$ Hz, 1 H)

Ejemplo 13

N-(1-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il)acetamida



(A) N¹-(5-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,2-diamina

[0110] En un reactor de 10mL equipado con agitación magnética se añadieron 3-cloro-4-nitroanisol (0,5 g, 2,67mmol), 1,2-propanodiamina (3mL, 35,2mmol) y bromuro cúprico (0,250g, 1,12mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y calentamiento entre 60 y 65°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, el medio reactivo fue diluido en agua y extraído tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas con una porción de agua. El cloroformo fue secado con sulfato de magnesio y rotoevaporado hasta sequedad rindiendo un sólido de coloración amarilla que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 0,60g. Rendimiento: 100%)

(B) N-(1-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)propan-2-il)acetamida

[0111] En un reactor de 50mL se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,2-diamina (0,60g, 2,67mmol), etanol (40mL) y anhídrido acético (0,254mL, 2,67mmol). El medio reactivo fue calentado a 60°C y se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. Luego el etanol fue evaporado hasta sequedad y el aceite

resultante disuelto en acetato de etilo y lavado con solución de carbonato de sodio 15%. La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada rindiendo el producto como un sólido amarillo, que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 0,55g. Rendimiento: 77%)

(C) N-(1-((2-amino-5-metoxifenil)amino)propan-2-il)acetamida

[0112] En un reactor de 100mL se añadieron N-(1-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)propan-2-il)acetamida (0,55g, 2,06mmol) y metanol (35mL). El sistema fue mantenido bajo agitación con calentamiento entre 40 y 50°C hasta completa disolución del sólido. A continuación, el medio reactivo fue enfriado a la temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (2,0g, 30,6mmol) y formato de amonio (0,97g, 15,4mmol). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y el residuo resultante fue extraído con diclorometano (300mL). El diclorometano fue lavado con solución de hidróxido de sodio 6N (2 x 200mL) y solución acuosa saturada con cloruro de sodio (300mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada rindiendo el producto como un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 0,41g Rendimiento: 84%)

(D) N-(1-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il)acetamida

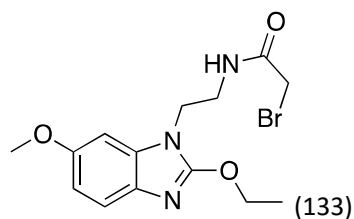
[0113] En un reactor de 50 ml que contenía N-(1-((2-amino-5-metoxifenil)amino)propan-2-il)acetamida (400mg,

1.69mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,3 g, 6,7 mmol) y luego ácido acético (0,010g, 0.169 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) obteniéndose el producto como un sólido blanco (m = 240mg. Rendimiento: 49%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 1.44 - 1.54 (m, 5 H) 1.94 (s, 3 H) 3.83 - 3.90 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 2 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.47 - 4.69 (m, 3 H) 5.51 (br d, J=7.17 Hz, 1 H) 6.74 - 6.79 (m, 1 H) 6.88 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.55 Hz, 1 H)

Ejemplo 14

2-Bromo-N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



(A) 2-bromo-N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil) amino)etil)acetamida

[0114] En un reactor de 100mL con agitación magnética, se añadieron N1-(5-metoxi-2-nitrofenil)etano-1,2-diamina (1g, 4,73mmol), diclorometano (50mL) y trietilamina (0,67mL, 4,81mmol). El medio reactivo se mantuvo bajo agitación y una solución de bromuro de bromoacetilo (0,413mL, 4,74mmol) en diclorometano (10mL) fue lentamente añadida a través de un embudo

de adición. El medio reactivo se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del término de la reacción, se añadieron 10 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (10mL). El diclorometano fue separado y la fase acuosa extraída con diclorometano (2 x 20mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de bicarbonato 5% (100mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100mL). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado, rindiendo el producto como un sólido amarillo que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 1,45g. Rendimiento: 92%)

(B) N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)-2-bromoacetamida

[0115] En un reactor de 100mL se añadieron 2-bromo-N-(2-((5-metoxi-2-nitrofenil)amino)etil)acetamida (0,70g, 2,31mmol) y metanol (50mL). El sistema fue mantenido bajo agitación con calentamiento entre 40 y 50°C hasta completa disolución del sólido. A continuación el medio reactivo fue enfriado a la temperatura ambiente y, bajo fuerte agitación, se añadieron zinc en polvo (2,05g, 31,4mmol) y formato de amonio (1,0g, 15,9mmol). La mezcla resultante se mantuvo bajo agitación durante aproximadamente 30 minutos y luego fue filtrada por gravedad. El filtrado fue rotoevaporado y el residuo resultante fue extraído con 350mL de diclorometano. El diclorometano fue lavado con solución de hidróxido de sodio 6N (2 x 200mL) y solución acuosa saturada con cloruro de sodio (300mL). La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y rotoevaporada

rindiendo el producto como un aceite que fue empleado directamente en la próxima etapa. (m = 0,57g. Rendimiento: 90%)

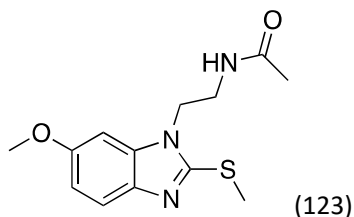
(C) 2-Bromo-N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida

[0116] En un reactor de 50 ml que contenía N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)-2-bromoacetamida (570mg, 1.89mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (1,45g, 7,5mmol) y luego ácido acético (0,113g, 0.189mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (25mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (25mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 362mg. Rendimiento: 54%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.40 - 1.50 (m, 3 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 3.71 - 3.87 (m, 6 H) 3.94 - 4.16 (m, 2 H) 4.55 - 4.62 (m, 2 H) 6.62 - 6.70 (m, 1 H) 6.72 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=8.27 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.70 Hz, 1 H)

Ejemplo 15

N-(2-(6-metoxi-2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



(A) N-(2-(2-mercapto-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida

[0117] En un reactor de 10 ml se añadieron N-(2-((2-amino-5-metoxifenil)amino)etil)acetamida (1,340 g, 6,00mmol) y tiourea (0,457 g, 6,00 mmol). La mezcla de sólidos fue calentada inicialmente hasta 120°C durante 10 minutos con intensa liberación de vapores y luego calentada hasta 160°C durante 5 minutos, ocurriendo una segunda liberación de vapores. La temperatura fue reducida a 80°C y se añadió etanol (15mL). La mezcla resultante fue enfriada a -10°C, el sólido filtrado y lavado con etanol helado (10mL), rindiendo 1,26g (79%) del producto bruto, que fue purificado por MPLC (CHCl₃/MeOH 9:1) rindiendo el compuesto título como un sólido rosado. (m = 1,1 g. Rendimiento: 69,1%)

(B) N-(2-(6-metoxi-2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida

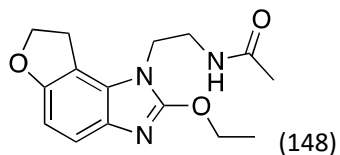
[0118] Carbonato de potasio (13.02 mg, 0.094 mmol), seguido de yodometano (5.89 µl, 0.094 mmol), se añadieron a una solución de N-(2-(2-mercapto-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida (50.0 mg, 0.188 mmol) en acetona (2 ml) a 0°C. La reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 1h. Después de este período, se añadieron una segunda porción de carbonato de potasio (13.02 mg, 0.094 mmol) y de yodometano (5.89 µl, 0.094 mmol) y la mezcla permaneció bajo agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Los volátiles fueron retirados a presión reducida y el residuo fue fraccionado en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico fue separado, secado con sulfato de magnesio

y evaporado a presión reducida rindiendo el producto puro. (m = 44 mg. Rendimiento: 84%)

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.93 (*s*, 3 H) 2.76 (*s*, 3 H) 3.61 (*q*, *J*=5.95 Hz, 2 H) 3.82 - 3.86 (*m*, 3 H) 4.24 (*t*, *J*=5.80 Hz, 2 H) 6.79 (*s*, 1 H) 6.84 (*d*, *J*=8.76 Hz, 1 H) 7.27 (*s*, 1 H) 7.54 (*d*, *J*=8.70 Hz, 1 H)

Ejemplo 16

N-(2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-*d*]imidazol-1-il)etil)acetamida



(A) terc-Butil (2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-*d*]imidazol-1-il)etil)carbamato

[0119] En un reactor de 25mL que contenía terc-butil (2-((5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)etil)carbamato (200mg, 0.682mmol), se añadieron ortocarbonato de tetraetilo (524mg, 2,727 mmol) y luego ácido acético (4mg, 0.038 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (10mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (10mL) y purificado por MPLC (CHCl₃:MeOH 9:1) rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 181mg. Rendimiento: 76%).

(B) 2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-*d*]imidazol-1-il)etanamina

[0120] En un reactor de 25 ml fueron disueltos terc-Butil (2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-*d*]imidazol-1-

il)etil)carbamate (150mg, 0,432 mmol) en 6mL de diclorometano. A continuación se añadió ácido trifluoroacético (0,266ml, 3,451mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 6h (monitoreada por HPLC). Después del término de la reacción el medio reactivo fue transferido a un vaso de precipitado (beaker) y diluido con diclorometano (50mL). En la agitación intensa se añadió una solución de carbonato de sodio acuoso 15% hasta pH = 12. La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y evaporada, rindiendo el producto como un sólido blanco, el cual fue empleado directamente en la etapa siguiente. (m = 80mg, Rendimiento: 75%).

(C) N-(2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)acetamida

[0121] En un reactor de 25 ml se añadieron etanol (10 ml), 2-(2-etoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etanamina (70 mg, 0.283 mmol), anhídrido acético (0,030 ml, 0.311 mmol) y carbonato de sodio (33 mg, 0.311 mmol). La mezcla reactiva se calentó al reflujo por 1h y luego se evaporó bajo presión reducida. El aceite obtenido fue disuelto en acetato de etilo (30mL) y lavado con solución acuosa de carbonato de sodio 10% (10mL). El extracto orgánico fue secado con sulfato de magnesio, rotoevaporado y el sólido resultante purificado por cromatografía (MPLC) (CHCl₃:MeOH 9:1) rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 75mg. Rendimiento: 92%)

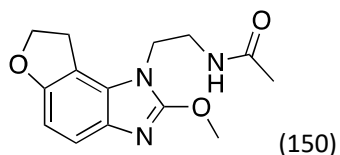
¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.44 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 1.86 - 1.97 (m, 3 H) 3.38 - 3.65 (m, 5 H) 4.11 (t, J=6.11 Hz, 2

H) 4.45 -4.72 (m, 4 H) 5.92 (br s, 1 H) 6.68 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 14.76 (s, 1 C) 23.12 (s, 1 C) 28.09 (s, 1 C) 39.82 (s, 1 C) 41.98 (s, 1 C) 66.15 (s, 1 C) 71.43 (s, 1 C) 103.82 (s, 1 C) 106.28 (s, 1 C) 116.53 (s, 1 C) 130.54 (s, 1 C) 134.43 (s, 1 C) 156.53 (s, 1 C) 156.68 (s, 1 C) 170.59 (s, 1 C).

Ejemplo 17

N-(2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)acetamida



(A) terc-Butil (2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)carbamato

[0122] En un reactor de 10 ml que contenía terc-butil (2-((5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)amino)etil)carbamato (200mg, 0.682mmol), se añadieron ortocarbonato de tetrametilo (374mg, 2,728 mmol) y luego ácido acético (4mg, 0.038 mmol). La reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo en esta temperatura por 30 minutos. A continuación, el medio reactivo fue dejado retornar a la temperatura ambiente y se añadió éter etílico (10mL). El sólido precipitado fue filtrado, lavado con éter etílico (10mL) y purificado por MPLC (CHCl_3 :MeOH 9:1) rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 160mg. Rendimiento: 70%).

(B) 2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etanamina

[0123] En un reactor de 25ml se añadieron terc-Butil (2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)carbamato (113mg, 0,339mmol) en 5mL de diclorometano. A continuación, se añadió el ácido trifluoroacético (0,209ml, 2,71mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 6h (monitoreada por HPLC). Después del término de la reacción el medio reactivo fue transferido a un vaso de precipitado y diluido con diclorometano (50mL). En la agitación intensa se añadió una solución de carbonato de sodio acuoso 15% hasta pH = 12. La fase orgánica fue separada, secada con sulfato de magnesio y evaporada, rindiendo el producto como un sólido blanco, el cual fue empleado directamente en la etapa siguiente. (m = 55mg. Rendimiento: 69,6%).

(C) N-(2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etil)acetamida

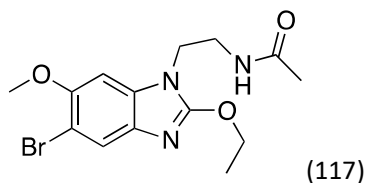
[0124] En un reactor de 25mL se añadieron etanol (10 ml), 2-(2-metoxi-7,8-dihidro-1H-benzofuro[4,5-d]imidazol-1-il)etanamina (55 mg, 0,236 mmol), anhídrido acético (0.025 ml, 0.259 mmol) y carbonato de sodio (27.5 mg, 0.258mmol). La mezcla reactiva se calentó al reflujo por 1h y luego se evaporó bajo presión reducida. El aceite obtenido fue disuelto en acetato de etilo (30mL) y lavado con solución acuosa de carbonato de sodio 10% (10mL). El extracto orgánico fue secado con sulfato de magnesio, rotoevaporado y el sólido resultante purificado por cromatografía (MPLC) (CHCl₃:MeOH 9:1) rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 58mg. Rendimiento: 89%)

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.95 (*s*, 3 H) 3.38 - 3.61 (*m*, 5 H) 4.06 - 4.13 (*m*, 6 H) 4.63 (*t*, $J=8.59$ Hz, 2 H) 5.95 (*br s*, 1 H) 6.68 (*d*, $J=8.44$ Hz, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 23.10 (*s*, 1 C) 28.05 (*s*, 1 C) 39.74 (*s*, 1 C) 42.02 (*s*, 1 C) 57.02 (*s*, 1 C) 71.45 (*s*, 1 C) 103.87 (*s*, 1 C) 106.33 (*s*, 1 C) 116.64 (*s*, 1 C) 130.76 (*s*, 1 C) 134.30 (*s*, 1 C) 156.77 (*s*, 1 C) 157.13 (*s*, 1 C) 170.67 (*s*, 1 C).

Ejemplo 18

N-(2-(5-bromo-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida

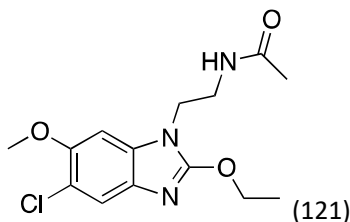


[0125] En un reactor de 10mL se añadieron N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida (Ejemplo 1) (100mg, 0,360mmol), cloroformo (5mL) Y N-bromosuccinimida (64mg, 360mmol). El medio reactivo fue llevado al reflujo y mantenido bajo agitación por 8 horas. El medio reactivo fue diluido con cloroformo (50mL), la fase orgánica fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 30mL), secada con sulfato de magnesio, rotoevaporada y purificada por cromatografía rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 70mg. Rendimiento: 54%).

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.46 (*t*, $J=7.10$ Hz, 3 H) 1.89 - 1.93 (*m*, 3 H) 3.56 (*q*, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.88 - 3.92 (*m*, 3 H) 4.13 (*t*, $J=5.87$ Hz, 2 H) 4.51 - 4.59 (*m*, 2 H) 5.71 (*br s*, 1 H) 6.79 (*s*, 1 H) 7.67 (*s*, 1 H)

Ejemplo19

N-(2-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



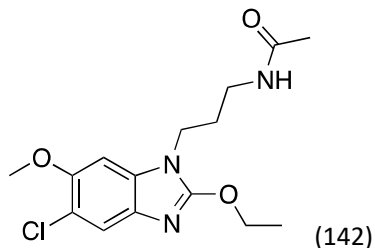
[0126] En un reactor de 50mL se añadieron N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida (Ejemplo 1) (0,5 g, 1,80mmol), isopropanol (25mL) y N-clorosuccinimida (0,241g, 1,80mmol). El medio reactivo fue llevado al reflujo y mantenido bajo calentamiento y agitación durante 24 horas. Al término de la reacción, el medio reactivo fue rotoevaporado hasta sequedad y diluido con cloroformo (200mL). El cloroformo fue lavado con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 150mL), secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado. El residuo que comprende el producto bruto fue purificado por cromatografía, rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 345mg. Rendimiento: 61%).

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.44 - 1.50 (m, 3 H) 1.89 - 1.93 (m, 3 H) 3.47 - 3.72 (m, 2 H) 3.89 - 3.93 (m, 3 H) 4.12 (t, $J=5.87$ Hz, 2 H) 4.44 - 4.68 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 14.70 (s, 1 C) 23.17 (s, 1 C) 39.02 (s, 1 C) 41.13 (s, 1 C) 56.95 (s, 1 C) 66.41 (s, 1 C) 93.00 (s, 1 C) 116.67 (s, 1 C) 118.99 (s, 1 C) 133.00 (s, 1 C) 133.82 (s, 1 C) 150.76 (s, 1 C) 157.05 (s, 1 C) 170.76 (s, 1 C).

Ejemplo 20

N-(3-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida



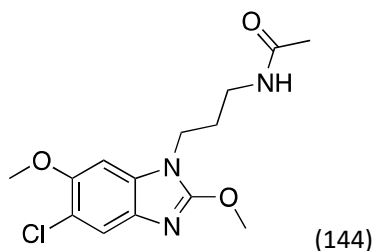
[0127] En un reactor de 10 mL se añadieron N-(3-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida (Ejemplo 8) (50mg, 0,172mmol), N-clorosuccinimida (23mg, 0,172mmol) e isopropanol (2mL). El medio reactivo fue mantenido bajo reflujo y agitación por 18 horas, siendo luego vertido en cloroformo (40mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 20mL), secada con sulfato de magnesio, rotoevaporada y el residuo fue purificado por cromatografía rindiendo un sólido blanco. (m = 42mg. Rendimiento: 75%).

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (t, $J=7.09$ Hz, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 5 H) 3.26 (q, $J=6.68$ Hz, 2 H) 3.92 - 4.03 (m, 5 H) 4.59 (q, $J=7.12$ Hz, 2 H) 5.58 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 14.74 (s, 1 C) 23.30 (s, 1 C) 28.73 (s, 1 C) 36.91 (s, 1 C) 39.70 (s, 1 C) 57.10 (s, 1 C) 66.47 (s, 1 C) 93.23 (s, 1 C) 116.80 (s, 1 C) 119.13 (s, 1 C) 132.36 (s, 1 C) 134.12 (s, 1 C) 150.68 (s, 1 C) 157.06 (s, 1 C) 170.18 (s, 1 C).

Ejemplo 21

N-(3-(5-cloro-2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida

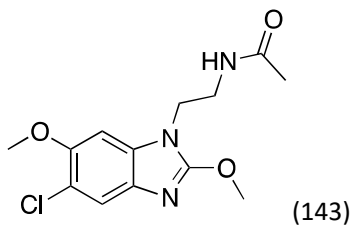


[0128] En un reactor de 10 mL se añadieron N-(3-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)propil)acetamida (Ejemplo 9) (48,5mg, 0,175mmol), N-clorosuccinimida (24,1mg, 0,180mmol) e isopropanol (2mL). El medio reactivo fue mantenido bajo reflujo y agitación por 6 horas, siendo luego vertido en cloroformo (40mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 20mL), secada con sulfato de magnesio, rotoevaporada y el residuo fue purificado por cromatografía rindiendo un sólido blanco. (m = 37mg. Rendimiento: 68%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.82 - 2.13 (m, 5 H) 3.27 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 3.84 - 3.94 (m, 3 H) 3.99 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 4.11 - 4.19 (m, 3 H) 5.54 (br s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H)

Ejemplo 22

N-(2-(5-cloro-2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



[0129] En un reactor de 10 mL se añadieron N-(2-(2,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida (Ejemplo 10)

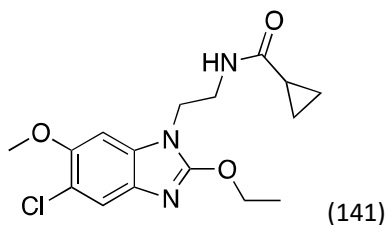
(60mg, 0,228mmol), N-clorosuccinimida (30,4mg, 0,228mmol) e isopropanol (3mL). El medio reactivo fue mantenido bajo reflujo y agitación por 96 horas, siendo luego vertido en cloroformo (40mL). La fase orgánica fue lavada con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 20mL), secada con sulfato de magnesio, rotoevaporada y el residuo fue purificado por cromatografía rindiendo un sólido blanco. (m = 18mg. Rendimiento: 27%).

^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.88 - 1.96 (m, 3 H) 3.52 - 3.68 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 4.09 - 4.17 (m, 5 H) 6.80 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 23.16 (s, 1 C) 39.02 (s, 1 C) 41.14 (s, 1 C) 56.94 (s, 1 C) 57.25 (s, 1 C) 93.02 (s, 1 C) 116.74 (s, 1 C) 119.10 (s, 1 C) 133.18 (s, 1 C) 133.66 (s, 1 C) 150.85 (s, 1 C) 157.61 (s, 1 C) 170.83 (s, 1 C).

Ejemplo 23

N-(2-(5-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida



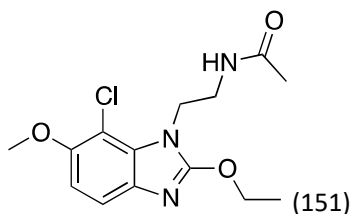
[0130] En un reactor de 10 mL se añadieron N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)ciclopropano carboxamida (Ejemplo 4) (92mg, 0,329mmol), N-clorosuccinimida (45mg, 0,337mmol) e isopropanol (4mL). El medio reactivo fue mantenido bajo reflujo y agitación por 24 horas, siendo luego vertido en cloroformo (60mL). La fase orgánica fue lavada con solución

acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 30mL), secada con sulfato de magnesio, rotoevaporada y el residuo fue purificado por cromatografía rindiendo un sólido blanco. (m = 61mg. Rendimiento: 60%).

^1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.66 - 0.85 (m, 2 H) 0.87 - 1.02 (m, 2 H) 1.20 - 1.34 (m, 1 H) 1.46 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 3.57 - 3.74 (m, 2 H) 3.89 - 3.98 (m, 3 H) 4.11 (t, $J=5.80$ Hz, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H).

Ejemplo 24

N-(2-(7-cloro-2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida



[0131] En un reactor de 125mL se añadieron N-(2-(2-etoxi-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)etil)acetamida (Ejemplo 1) (0,5 g, 1,80mmol), cloroformo (50mL) y N-clorosuccinimida (0,270g, 2,02mmol). El medio reactivo fue llevado al reflujo y mantenido bajo calentamiento y agitación durante 48 horas. Después de este período, el medio reactivo fue rotoevaporado hasta sequedad y diluido con cloroformo (200mL). El cloroformo fue lavado con solución acuosa de carbonato de sodio 5% (3 x 150mL), secado con sulfato de magnesio anhidro y rotoevaporado. El residuo fue fraccionado por cromatografía rindiendo el producto como un sólido blanco. (m = 128mg. Rendimiento: 23%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (t, $J=6.97$ Hz, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 3.33 - 3.40 (m, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.28 (t, $J=5.87$ Hz, 2 H)

4.47 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H) 6.93 (d, $J=8.44$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.99 (br t, $J=5.87$ Hz, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.41 (s, 1 C) 22.45 (s, 1 C) 42.15 (s, 1 C) 56.94 (s, 1 C) 66.07 (s, 1 C) 102.83 (s, 1 C) 106.80 (s, 1 C) 115.80 (s, 1 C) 130.18 (s, 1 C) 135.87 (s, 1 C) 149.98 (s, 1 C) 157.30 (s, 1 C) 169.44 (s, 1 C).

2. Pruebas realizadas y resultados de las pruebas

[0132] Los ejemplos aquí mostrados tienen el propósito exclusivamente de ejemplificar una de las innumerables maneras de realizar la invención, sin embargo, sin limitar, el alcance de la misma.

Descripción de las Tablas

Tabla 1: Resultados de los ensayos de *binding* y funcional en receptores melatoninérgicos MT1 y MT2 para compuestos seleccionados.

Tabla 2: Resultados del estudio de permeabilidad utilizando células del linaje Caco-2 (10⁻⁶ cm/s).

Tabla 3: Resultados de los estudios de solubilidad acuosa, expresados en μM .

Tabla 4: Resultados del estudio de *clearance* intrínseco en hepatocitos humanos criopreservados, descritos en tiempo de vida media (minutos).

Tabla 5: Resultados referentes al estudio de inhibición de 08 citocromos (CYP) humanos recombinantes descritos en porcentaje de inhibición (%).

Tabla 6: Resultados del estudio de perfil farmacocinético en ratones CD-1 y ratas Wistar-Han después de la administración oral (10 mg/kg) e intravenosa (1mg/kg) de los compuestos.

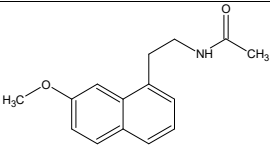
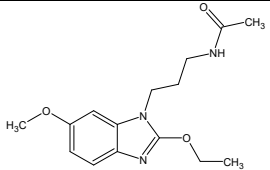
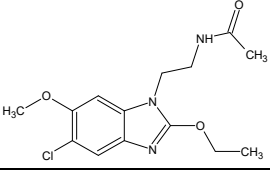
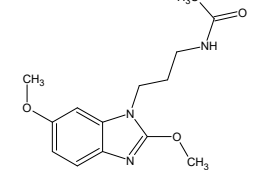
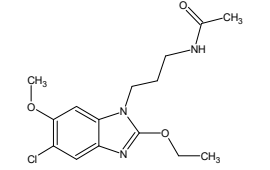
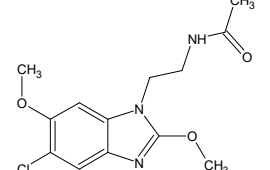
2.1 - MT1 y MT2 - Binding

[0133] Se realizó la prueba de afinidad (*binding*) en los receptores MT1 y MT2 melatoninérgicos para verificar la afinidad del ligando por el receptor, es decir, la capacidad de la molécula de conectarse a los receptores respectivos. El K_i descrito en los resultados consiste en la constante de disociación, midiendo la afinidad de la sustancia test, no radioactiva, por el receptor. El IC_{50} demuestra la concentración de la sustancia necesaria para producir la inhibición del 50% de los receptores. El K_d demuestra la afinidad del radioligando al receptor. La inhibición del receptor se mide por el % de inhibición del control específico de *Binding*. Se utilizaron células recombinantes humanas (CHO derivada) y como ligando marcado el compuesto [125I] 2-yodomelatonina seguido de incubación y detección por recuento de centelleo en la concentración de 0,01 - 0,05 nM con K_d de 0,04 nM y 0,085 nM, respectivamente. La incubación se realizó por 60-120 minutos a una temperatura de 37 °C.

[0134] De acuerdo con los resultados obtenidos, la agomelatina presentó alta afinidad al receptor melatoninérgico MT1 (K_i de 0,2 nM) y MT2 (K_i de 0,042 nM). Los inventivos compuestos también presentaron alta afinidad para ambos receptores MT1 y MT2, como podemos ver en la Tabla 1. La afinidad de los compuestos 120, 121, 140, 142 y 143, expresada en valores

de constante de afinidad (K_i) por el receptor MT1 fue de 1,1; 0,88; 2,2; 1,3 y 2,1 nM. La afinidad por el receptor MT2 fue de 4,5; 0,93; 11; 1,6 y 0,8 nM, respectivamente.

Tabla 1

Estructura Química	Código de los compuestos	MT1	MT2	MT1	MT2
		<i>Binding</i> K_i (nM)	<i>Binding</i> K_i (nM)	Funcional EC50 (nM)	Funcional EC50 (nM)
	IA2-76 (agomelatina)	0,2	0,042	0,15	0,019
	IA2-120	1,1	4,5	0,19	0,38
	IA2-121	0,88	0,93	0,16	0,25
	IA2-140	2,2	11	2,1	1,2
	IA2-142	1,3	1,6	3,4	0,39
	IA2-143	2,1	0,8	0,25	2,8

2.2 - MT1 o MT2 - Funcional

[0135] Los resultados funcionales son ensayos que permiten determinar la actividad intrínseca de los fármacos, indicando si un compuesto es agonista, antagonista o agonista inverso. El EC50 muestra la concentración del fármaco que induce la mitad del efecto máximo después de un tiempo especificado de exposición, siendo utilizado normalmente como medida de la potencia de una droga. Como ejemplo, podemos citar el uso de HEK-293 como célula recombinante en la cual se realizó un estímulo específico (de acuerdo con la droga/ compuesto en estudio), seguido de incubación. La detección del resultado se realizó mediante el método de Espectroscopía Dieléctrica Celular para impedancias o por HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence) para detectar IP1 (myo-Inositol 1 phosphate), una proteína relacionada con la señalización intracelular.

[0136] Conforme a los resultados determinados por el ensayo, la agomelatina se comporta como un agonista y presentó una elevada potencia para los receptores MT1 (EC50 de 0,15 nM) y MT2 (EC50 de 0,019 nM). Los inventivos compuestos también se comportan como agonistas y demostraron elevada potencia a los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2, según la Tabla 1. La potencia de los compuestos 120, 121, 140, 142 y 143, expresada por el EC50, para el receptor MT1 fue de 0,19; 0,16; 2,1; 3,4; 0,25 nM. La potencia de los mismos compuestos para el receptor MT2 fue de 0,38; 0,25; 1,2; 0,39 y 2,8 nM, respectivamente, demostrando que los compuestos 120, 121 y 143 poseen mayor potencia para MT1 que MT2 y los compuestos 140 y 142 presentan mayor potencia para MT2 que MT1.

2.3 - Permeabilidad

[0137] Las pruebas de permeabilidad se realizaron utilizando células Caco-2, un linaje celular de adenocarcinoma de epitelio colorrectal. Estas células tienen características que se asemejan a las células epiteliales del intestino tales como la formación de una monocapa polarizada, un borde de cepillo bien definido en la superficie apical y uniones intercelulares.

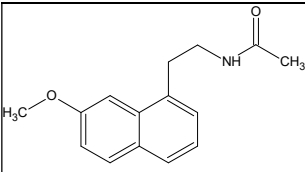
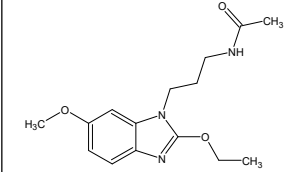
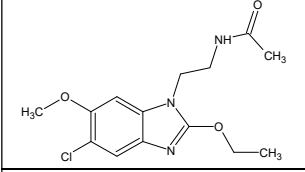
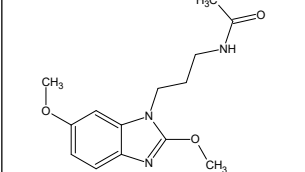
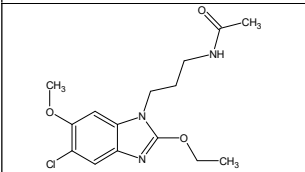
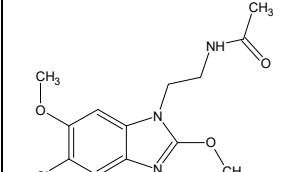
[0138] La evaluación se realiza en ambas direcciones [apical a la basolateral (A-B) y basolateral a apical (B-A)] a través de la monocapa de células, permitiendo una proporción de eflujo que proporciona un indicador si un compuesto sufre eflujo activo. La detección de las partículas se realizó con HPLC-MS/MS (espectrometría de masa) de acuerdo con el cálculo del área del pico del resultado. MS/MS fue realizada por la combinación de dos detectores de masa en un solo instrumento.

[0139] La permeabilidad A-B fue realizada en pH 6,5/ 7,4 con incubación durante 0 y 60 minutos a 37 °C y la permeabilidad B-A fue realizada en pH 6,5/ 7,4 con incubación durante 0 y 40 minutos a 37 °C.

[0140] Los resultados de la Tabla 2 demuestran que los compuestos probados presentaron una buena tasa de permeabilidad ($> 10^{-6}$ cm/s) en células Caco-2.

Tabla 2

Estructura Química	Código de la Molécula	Permeabilidad A-B (pH 6,5/7,4)	Permeabilidad B-A (pH 6,5/7,4)
--------------------	-----------------------	--------------------------------	--------------------------------

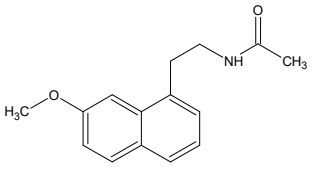
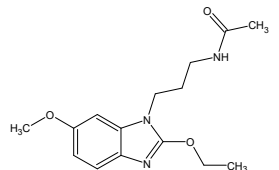
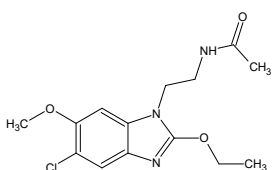
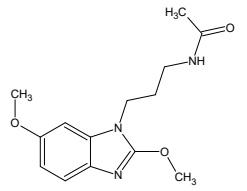
	IA2-76 (agomelatina)	83,9	48,5
	IA2-120	32,1	29,5
	IA2-121	58,2	32,1
	IA2-140	27,3	55,1
	IA2-142	34,0	57,8
	IA2-143	21,3	71,8

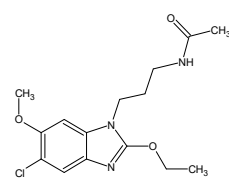
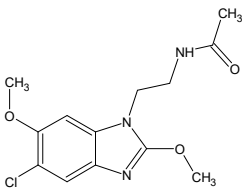
2.4 - Solubilidad acuosa

[0141] La solubilidad acuosa de la presente invención fue determinada por la comparación entre el cálculo del área del pico en una calibración estándar (200 µM) conteniendo solvente orgánico (metanol/agua, 60/40, v/v), con el cálculo del área del pico correspondiente en una muestra tampón. Además, la pureza cromatográfica (%) fue definida como el cálculo del área del pico principal en relación al cálculo de la integral del área del pico del cromatograma de calibración estándar del HPLC. Se

generó entonces, un cromatograma de calibración estándar para cada compuesto probado junto con un espectro UV/VIS con absorbancia máxima marcada. Se utilizó la técnica shake-flash con agitación constante durante incubación para mantener medio uniforme durante 24 horas en PBS con pH 7,4. Los resultados obtenidos demostraron que la solubilidad de los compuestos de prueba fue similar a la de la agomelatina, conforme Tabla 3.

Tabla 3

Estructura Química	Código de la Molécula	PBS, pH 7,4 (μM)
	IA2-76 (agomelatina)	196
	IA2-120	200
	IA2-121	200
	IA2-140	197,2

	IA2-142	180,8
	IA2-143	196,7

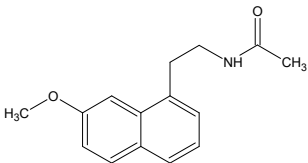
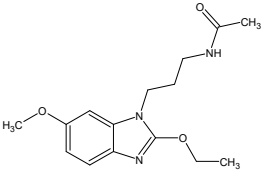
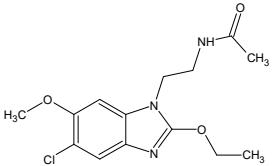
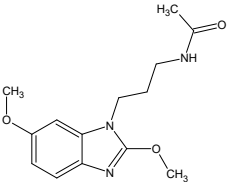
2.5 - Clearance Intrínseco en hepatocitos humanos

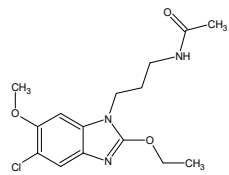
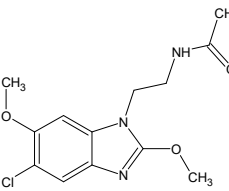
[0142] Se utilizaron hepatocitos criopreservados humanos, de ratas (machos Sprague-Dawley) y de ratones (machos CD-1) para incubación en diferentes períodos (0; 0,5; 1; 1,5; 2 horas) a la temperatura de 37 °C seguido de detección en HPLC-MS/MS. El objetivo fue verificar el tiempo de *clearance* de la sustancia test en los hepatocitos. El experimento fue realizado en una placa de 96 pozos y los hepatocitos criopreservados fueron descongelados y re-suspendidos en tampón Krebs-Heinslet (pH 7,3). La reacción se inició añadiendo cada compuesto de prueba en cada suspensión celular y realizando la incubación en los tiempos indicados anteriormente. La reacción fue finalizada añadiendo acetonitrilo en los pozos y la detección por HPLC-MS/MS (espectrometría de masa). MS/MS se realiza mediante la combinación de dos detectores de masa en un solo instrumento.

[0143] La vida media expresada en minutos para el *clearance* intrínseco en hepatocitos humanos fue mayor que 120 minutos para todos los inventivos compuestos, mientras que la agomelatina presentó una vida media de *clearance* de 48 minutos,

como Figura 5. Resultados similares pudieron ser visualizados con los compuestos 120 y 121 en ratones CD-1. En ratas Sprague-Dawley, los compuestos 120 y 121 presentaron, respectivamente, una vida media de *clearance* de 53 y 52 minutos, en comparación con 50 minutos para la agomelatina (Tabla 4).

Tabla 4

Estructura Química	Código de la Molécula	Humano	Rata Sprague-Dawley	Ratones CD-1
	IA2-76 (agomelatina)	48	50	25
	IA2-120	>120	53	>120
	IA2-121	>120	52	>120
	IA2-140	>120	>120,0	>120

	IA2-142	>120	>120,0	>120
	IA2-143	>120	108	>120

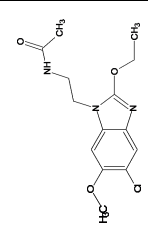
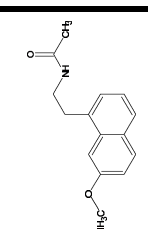
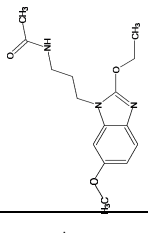
2.6 - Inhibición de CYP

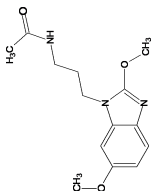
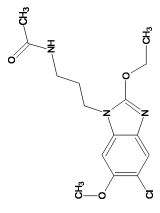
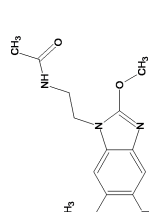
[0144] La prueba de inhibición de CYP utilizó sustratos fluorogénicos específicos de cada CYP para verificar si hubo inhibición de éstos por detección del metabolito esperado a través de método fluorimétrico. Se utilizaron CYPs recombinantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) de humanos específicos para cada familia, subfamilia y polipéptido del citocromo. Como sustratos fueron utilizados: CEC (3-Ciano-7-Etoxicumarina) que forma como metabolito el CHC (3-Ciano-7-Hidroxycumarina); EFC (7-Etoxi-4-trifluorometilcumarina), formando el metabolito HFC (7-Hidroxitrifluorometilcumarina); DBF (Dibenzilfluoresceína) y su respectivo metabolito fluoresceína; MFC (7-Metoxi-4-trifluorometilcumarina) que forma el metabolito HFC (7-Hidroxitrifluorometilcumarina); BFC (7-Benziloxi-Trifluorometilcumarina) y su metabolito HFC; y BzRes (benziloxiresorufina), formando resofurina. La detección del metabolito fue hecha con método fluorimétrico: técnica analítica para identificar y caracterizar cantidad de sustancia por excitación con un haz de luz ultravioleta y medición de la

fluorescencia emitida. Para la detección, se utilizó una placa de 96 pozos. Cada muestra se probó en dos pozos ($n = 2$) como condición estándar. Al menos 04 pozos fueron separados para el vehículo (control). Los compuestos se probaron en una concentración de 10 μM , estándar del ensayo. Estos fueron pre-incubados con un sistema generador de NADPH en un tampón fosfato (pH 7.4) por 5 minutos a 37°C. La reacción se inició añadiendo las enzimas CYPs específicas, el sustrato y el suero de albúmina bovina ($\text{BSA} < 0,4 \text{ mg/ml}$). Se realizaron incubaciones entre 20-50 minutos a la temperatura de 37 °C de acuerdo con el parámetro específico de cada sustrato fluorogénico referente al componente evaluado. La fluorescencia en cada pozo fue detectada antes y después del período de incubación.

[0145] Los resultados demostraron que los inventivos compuestos no presentan alta afinidad a las isoformas de 07 citocromos analizadas (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), especialmente a CYP1A2, isoforma de CYP que la agomelatina posee alta afinidad, conforme a la Tabla 5.

Tabla 5

					Estructura Química
IA2-121	IA2-120	IA2-76			Código
10,5	-8,2	79,8			inhibición CYP1A2
8,4	7,9	1,8			inhibición CYP2B6
7	9,1	12,9			inhibición CYP2C8
23,7	26,7	-19,3			inhibición CYP2C9
33,8	6,4	44,4			inhibición CYP2C19
0,9	-0,3	7,9			inhibición CYP2D6
15,3	15,7	21,6			inhibición CYP3A4*
-5,4	8,3	-0,8			inhibición CYP3A4**

	IA2-140	-0,7	0,4	-2,2	2,6	7,2	0,3	5,6	21,2
	IA2-142	12,1	0,5	-4,7	13,0	27,7	6,9	-1,6	-17,6
	IA2-143	1,4	-1,1	-13,0	-9,6	10,0	0,8	2,1	15,9

2.7 - Farmacocinética (PK) en Ratones - I.V. y oral

[0146] Las pruebas de PK se realizaron en ratones CD-1, siendo utilizados 4 animales por molécula probada, 2 animales para análisis de farmacocinética por administración intravenosa (I.V.) y 2 animales para vía oral de administración. El tratamiento se realizó en una sola dosis: Grupo I.V. en la dosis de 1mg/kg y Grupo oral en la dosis de 10 mg/kg). El vehículo de administración se compuso de un 5% de DMSO, un 30% de PEG400 y un 65% de agua. La extracción de sangre se efectuó después de eutanasia en los 8 puntos de tiempo definidos y en 24 horas post-dosis. Los parámetros detectados en el análisis de farmacocinética del Grupo I.V. fueron: tiempo de vida media ($t_{1/2}$), concentración del fármaco en el tiempo cero (C_0), última concentración plasmática mensurable (AUC_{last}), porcentaje del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada

(AUC%ext), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito (AUCinf), volumen de distribución (Vz), volumen de distribución del estado estacionario (steady state) (Vss), *clearance* (CL) y tiempo medio de residencia (MRT). Los parámetros evaluados para el Grupo oral fueron: biodisponibilidad (F%), concentración máxima alcanzada (Cmax), tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma (Tmax), última concentración plasmática mensurable (AUClast), porcentaje del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada (AUC%ext), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito (AUCinf), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito sobre la dosis (AUCinf/Dosis), tiempo de vida media (T1/2), y tiempo medio de residencia (MRT).

[0147] Después de la administración intravenosa de los compuestos en ratones, las inventivas moléculas 120, 121, 140, 142, 143 y la agomelatina presentaron Co mayor y *Clearance* menor que la agomelatina, destacando la mejor farmacocinética de las inventivas moléculas.

[0148] De acuerdo con los resultados determinados después de la administración oral en ratones, los compuestos y la agomelatina presentaron un Tmax de 0,25 h, excepto el compuesto 140 (0,375 h). Además, todos los inventivos compuestos presentaron un Cmax superior a la agomelatina, siendo 3405, 6490, 5010, 7550, 8915 ng/ml para los compuestos 120, 121, 140, 142 y 143, respectivamente en comparación con 21,9 ng/ml de la agomelatina. Además, la última concentración plasmática

mensurable (AUClast) de los compuestos también fue superior en relación a la agomelatina. Por último, la biodisponibilidad de los inventivos compuestos fue considerablemente mayor en comparación a la agomelatina, siendo 44, 138, 71,3, 51,8 y 153% (120, 121, 140, 142 y 143) en comparación con el 2,42% de la agomelatina (Tabla 6).

Tabla 6

(A)			IA2-76 agomelatina	IA2- 120	IA2- 121	IA2- 140	IA2- 142	IA2- 143
INTRAVENOSO	Ratón	T _{1/2} (h)	0,149	0,237	0,178	0,296	0,275	0,187
		C ₀ (ng/ml)	811	1967	2052	1956	4129	2659
		CL (ml/min/kg)	116	31,2	29,4	18,8	10,3	25,5
	Rata	T _{1/2} (h)	0,295	0,254	0,14	0,523	0,409	0,289
		CL (ml/min/kg)	39,1	48,1	53,3	26	16,6	29,8

(B)								
ORAL	Ratón	T _{max} (h)	0,25	0,25	0,25	0,375	0,25	0,25
		C _{max} (ng/ml)	21,9	3405	6490	5010	7550	8915
		AUClast (h*ng/ml)	30,3	2342	7865	6137	8285	9986
		F (%)	2,42	44	138	71,3	51,8	153
	Rata	AUClast	1025	554	3508	2435	10892	409

		(h*ng/ml)						
		F (%)	22,6	15,9	112	36,5	108	72,3

2.8 - Farmacocinética (PK) en Rata - I.V. y Oral

[0149] Las pruebas de PK se realizaron en ratas Wistar-Han, siendo utilizados 4 animales por molécula probada, 2 animales para análisis de farmacocinética I.V. y 2 animales para análisis de PK oral. El período del estudio ocurrió durante 2 semanas (incluyendo el tiempo de aclimatación y estudio), en el cual la vía de administración fue realizada por inyección en la vena caudal y sonda oral. El tratamiento se realizó en una sola dosis: Grupo I.V. en la dosis de 1mg/kg y Grupo oral en la dosis de 10 mg/kg). El vehículo de administración se compuso de un 5% de DMSO, un 30% de PEG400 y un 65% de agua. Se realizaron observaciones clínicas 2 x al día (mañana y tarde) en la pre-dosis en los 8 puntos de tiempo definidos en el protocolo. La extracción de sangre fue realizada después de eutanasia en los animales en la pre-dosis, en los 8 puntos de tiempo definidos y en 24 horas post-dosis. Los parámetros detectados en el análisis de farmacocinética del Grupo I.V. fueron: tiempo de vida media ($t_{1/2}$), concentración del fármaco en el tiempo cero (C_0), última concentración plasmática mensurable (AUC_{last}), porcentaje del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada ($AUC_{\%ext}$), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito (AUC_{inf}), volumen de distribución (V_z), volumen de distribución del estado estacionario (V_{ss}), *clearance* (CL) y tiempo medio de residencia (MRT). Los parámetros

evaluados para el Grupo oral fueron: biodisponibilidad ($F\%$), concentración máxima alcanzada (C_{max}), tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma (T_{max}), última concentración plasmática mensurable (AUC_{last}), porcentaje del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada ($AUC\%_{ext}$), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito (AUC_{inf}), área bajo la curva de concentración plasmática hasta la extrapolación al infinito sobre la dosis ($AUC_{inf}/Dosis$), tiempo de vida media ($T_{1/2}$), y tiempo medio de residencia (MRT).

[0150] Después de la administración intravenosa en ratas, se observó que los tiempos de vida media de los compuestos 120, 121, 140, 142, 143 y de la agomelatina fueron de 0,254; 0,14; 0,523; 0,409, 0,289 y 0,295 h. El *clearance* de los mismos compuestos fue de 48,1; 53,3; 26; 16,6, 29,8 y 39,1 ml/min/kg, respectivamente. Además, después de la administración oral en ratas, los compuestos 120, 121, 140, 142, 143 y la agomelatina presentaron una última concentración plasmática mensurable (AUC_{last}) de 554, 3508, 2435, 10892, 4049 y 1025 h*ng/ml, respectivamente y biodisponibilidad de 15,9; 112; 36,5; 108, 72,3 y 22,6%, respectivamente (Tabla 6). De esta manera, algunos de los compuestos inventivos también demostraron parámetros de farmacocinética superiores a la agomelatina en ratas Wistar-Han.

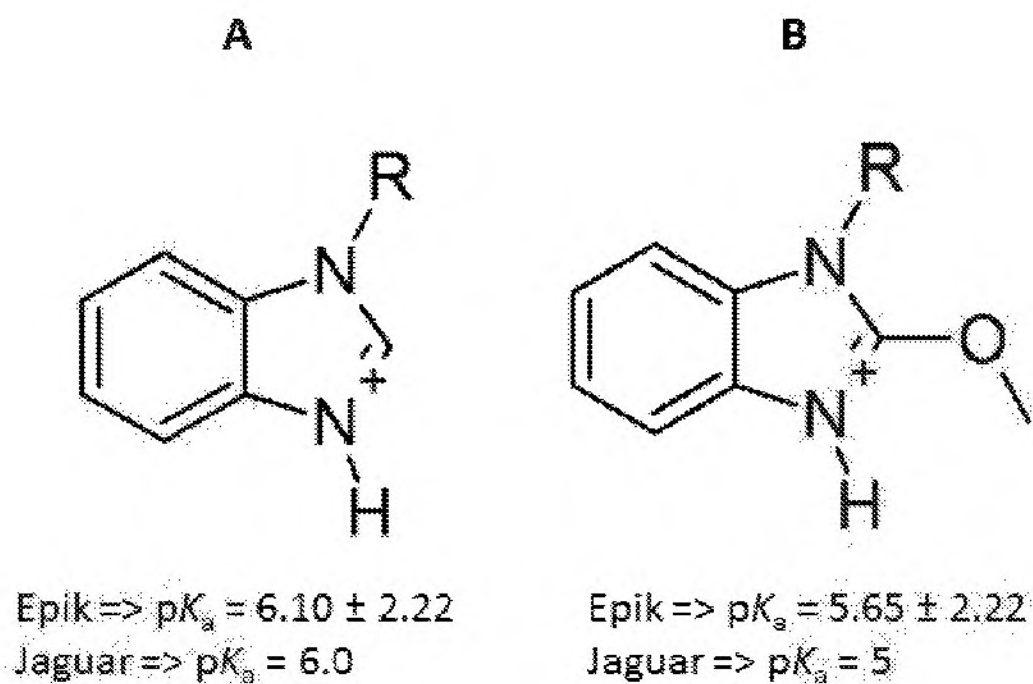


FIG. 1

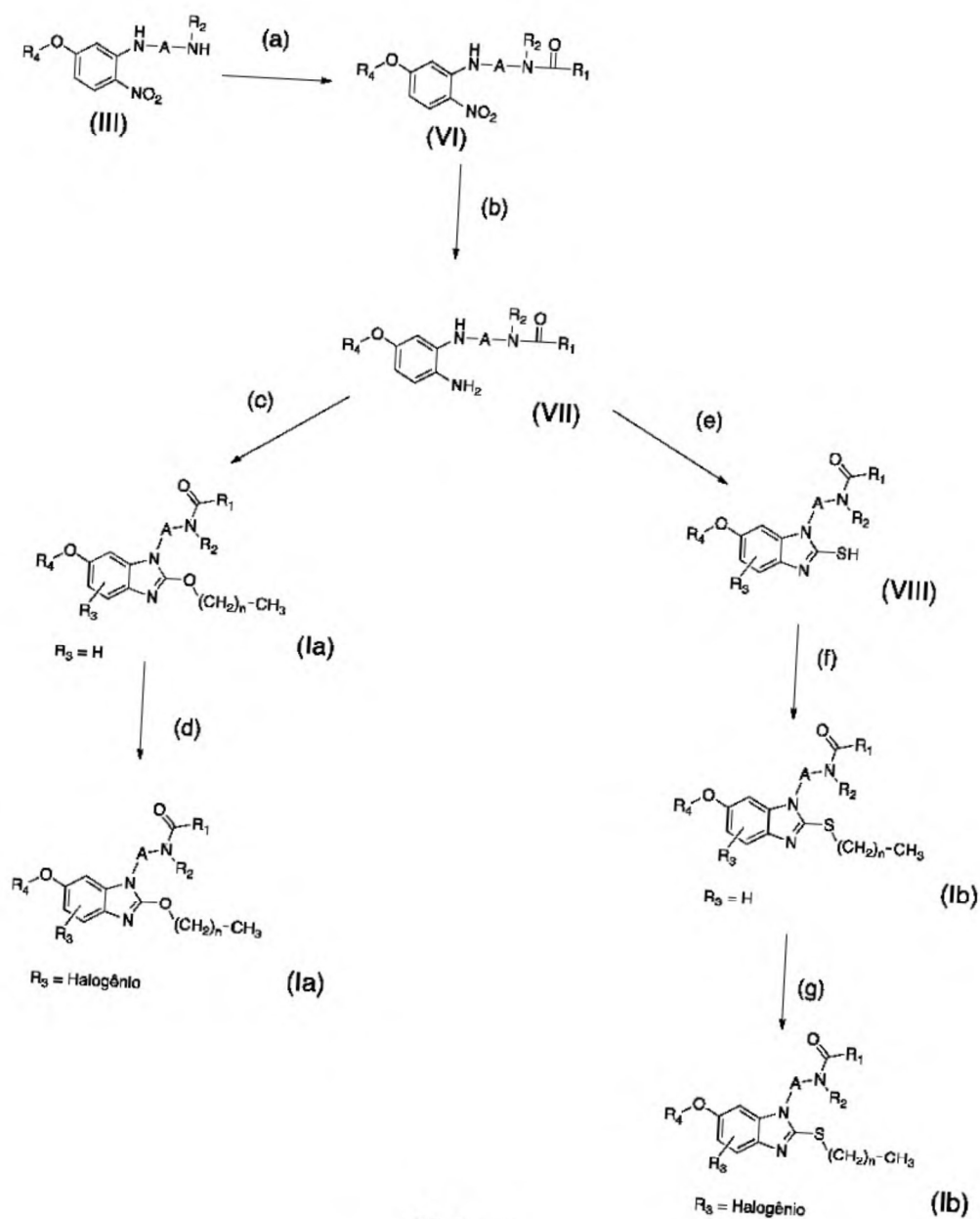


FIG. 2

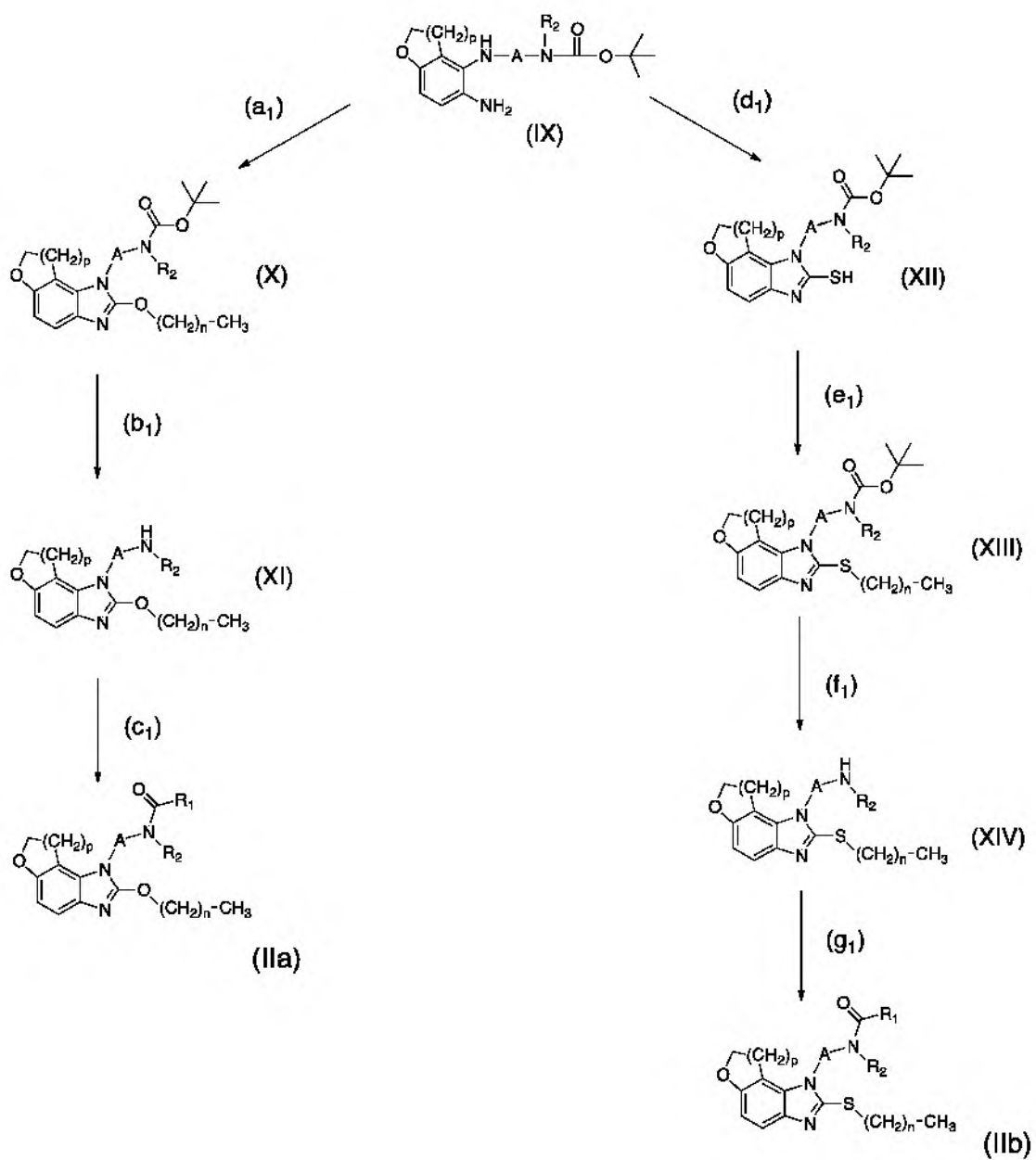


FIG. 3