



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 335 438**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 235/06** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06830303 .1**  
(96) Fecha de presentación : **04.12.2006**  
(97) Número de publicación de la solicitud: **1996556**  
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

(54) Título: **Derivados del bencimidazol y su uso para modular el complejo receptor GABA<sub>A</sub>.**

(30) Prioridad: **05.12.2005 DK 2005 01719**  
**06.12.2005 US 742535 P**  
**12.10.2006 DK 2006 01326**  
**13.10.2006 US 851291 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.03.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.03.2010**

(73) Titular/es: **NEUROSEARCH A/S**  
**Pederstrupvej 93**  
**2750 Ballerup, DK**

(72) Inventor/es: **Larsen, Janus S.;**  
**Teuber, Lene;**  
**Ahring, Philip K.;**  
**Nielsen, Elsebet Østergaard y**  
**Mirza, Naheed**

(74) Agente: **García Egea, Isidro José**

ES 2 335 438 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados del bencimidazol y su uso para modular el complejo receptor GABA<sub>A</sub>.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos derivados del bencimidazol, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos de tratamiento basados en los mismos.

10 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y trastornos, que respondan a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub>, y, en particular, para luchar contra la ansiedad y las enfermedades relacionadas.

**Antecedentes de la invención**

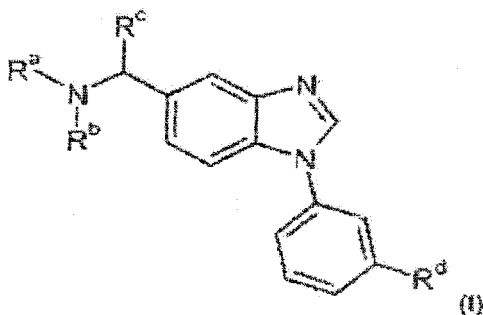
15 Las zonas de modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub>, como, por ejemplo, el punto de unión de las benzodiazepinas, son el objeto de los fármacos ansiolíticos, como las benzodiazepinas ansiolíticas clásicas. Sin embargo, se asocian con una serie de efectos no deseados. La patente estadounidense US-A1-5360809 muestra compuestos de bencimidazol que comprenden bifenilos activos del sistema nervioso central.

20 Existen múltiples isoformas del receptor GABA<sub>A</sub>; cada receptor es un complejo pentamérico que comprende subunidades procedentes de compuesto por pentamérica subunidades procedentes de  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\theta$  isoformas de subunidades. Las benzodiazepinas ansiolíticas clásicas no muestran ninguna selectividad de subtipos. Se ha sugerido que uno de los elementos clave de las desventajas de la benzodiazepinas clásica (tales como la sedación, la dependencia y el deterioro cognitivo) se refiere a la subunidad  $\alpha 1$  de los receptores GABA<sub>A</sub>. Así, de los compuestos con selectividad para las subunidades  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  sobre la subunidad  $\alpha 1$  se espera que tengan un perfil mejorado de efectos laterales.

30 Por lo tanto, todavía hay una gran necesidad de compuestos con un perfil farmacológico optimizado. Además, hay una fuerte necesidad de encontrar compuestos eficaces, sin efectos secundarios indeseados asociados con compuestos más antiguos.

**Resumen de la invención**

35 En su primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 1:



40  
45  
50 o un N-óxido del mismo, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en los que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se definen *infra*.

55 En su segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o de un N-óxido de la misma, de cualquiera de sus isómeros de una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 En un aspecto ulterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o un N-óxido de la misma, de cualquiera de sus isómeros o de cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección de un mamífero, incluyendo al ser humano, siendo esa enfermedad, trastorno o afección sensible a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> en el sistema nervioso central.

65 En otro ulterior aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un cuerpo animal vivo, incluyendo el del ser humano, siendo este trastorno,

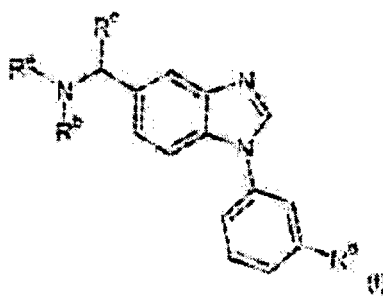
enfermedad o condición sensible a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> en el sistema nervioso central, método que comprende la etapa de administrar a dicho cuerpo animal vivo necesitado, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o un N-óxido del mismo, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros objetos de la invención serán evidentes para la persona especializada, continuando los ejemplos y descripción detallada.

## Descripción detallada de la invención

### Derivados sustitutivos del bencimidazol

En su primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (1):



o un N-óxido del mismo, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cada uno independiente de los otros, representan hidrógeno, alcílico; cicloalcílico, cicloalquilalílico, alcénilo, alcínilo, hidróxido, alcóxido alcoxialcílico, fórmilo, alcilcarbónilo o alcoxialcilcarbónilo; R<sup>d</sup> representa un grupo arilo el cual es sustituido opcionalmente con uno o más sustitutos seleccionados de forma independiente del grupo consistente en: halo, hidróxido, R'R''N-, R'R''N-alcílico, R'-SO<sub>2</sub>-N(R'')-, R'-(C=O)-, R'R''N(C=O)-, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometóxido, alcóxido, cicloalcóxido, alcílico, cicloalcílico, cicloalquilalílico, metilenedióxido, etilenedióxido, alcénilo, alcínilo y -(CR'R'')<sub>n</sub>-R<sup>e</sup>; en el que R' y R'', cada uno independientemente del otro, son hidrógeno o alcílico; n es 0 ó 1; y R<sup>e</sup> representa un anillo heterocíclico que puede ser opcionalmente sustituido con: halo, trifluorometilo, trifluorometóxido, ciano, nitro, alcílico, hidróxido o alcóxido.

En una realización, R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alcílico. En una realización especial, R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alcílico. En una realización especial, R<sup>a</sup> representa hidrógeno.

En una realización ulterior R<sup>b</sup> representa hidrógeno, alcílico, fórmilo o alcilcarbónilo.

En una realización especial, R<sup>b</sup> representa hidrógeno. En una realización ulterior, R<sup>b</sup> representa fórmilo. En una realización aún ulterior R<sup>b</sup> representa acilcarbónilo, tal como el acétilo.

En una realización aún ulterior, R<sup>c</sup> representa hidrógeno o alcílico. En una realización especial, R<sup>c</sup> representa alcílico, tal como el metilo.

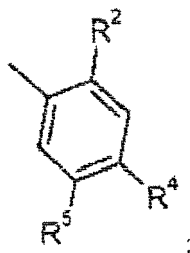
En una realización especial, R<sup>a</sup> representa hidrógeno, R<sup>b</sup> representa hidrógeno y R<sup>c</sup> representa metilo. En una realización ulterior, R<sup>a</sup> representa hidrógeno, R<sup>b</sup> representa fórmilo y R<sup>c</sup> representa metilo. En una aún ulterior realización, R<sup>a</sup> representa hidrógeno, R<sup>b</sup> representa acétilo y R<sup>c</sup> representa metilo.

En una realización ulterior, R<sup>d</sup> representa un grupo arilo que puede ser sustituido opcionalmente con uno o más sustitutos seleccionados, de forma independiente, del grupo consistente en: halo, hidróxido, R'R''N-, R'R''N-alcílico, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometóxido, alcóxido, cicloalcóxido, alcílico, cicloalcílico, cicloalquilalílico, alcénilo, y alcínilo; en el que R' y R'', independientemente uno del otro, son hidrógeno o alcílico.

En una realización ulterior, R<sup>d</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

## ES 2 335 438 T3

En una aún ulterior realización  $R^d$  representa



en el que  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , cada uno independientemente del otro, representan hidrógeno, el halo, ciano, trifluormetilo, trifluormetóxido, alcílico o alcóxido.

En una realización,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , cada uno, representan hidrógeno.

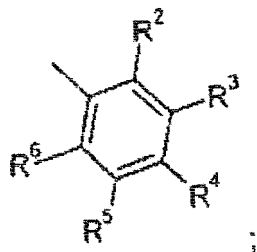
En una realización ulterior,  $R^2$  representa halo, ciano, trifluormetóxido o alcóxido;  $R^4$  representa hidrógeno; y  $R^5$  representa hidrógeno.

En una realización especial,  $R^4$  representa halo, como flúor. En una realización ulterior,  $R^2$  representa ciano. En una aún ulterior realización,  $R^2$  representa trifluormetóxido. En una realización ulterior,  $R^2$  representa alcóxido, como metóxido.

En una aún ulterior realización,  $R^4$  representa halo, como flúor;  $R^2$  representa hidrógeno; y  $R^5$  representa hidrógeno.

En una realización ulterior,  $R^2$  representa alcóxido, como metóxido;  $R^4$  representa hidrógeno; y  $R^5$  representa halo, como flúor o cloro.

En una realización aún ulterior,  $R^d$  representa.



en el que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno independientemente de los otros, representan hidrógeno, halo,  $R'-SO_2-N(R'')$ ,  $R'-(C=O)-$ ,  $R'R''N-(C=O)-$ , ciano, trifluormetilo, trifluormetóxido, alcílico, o alcóxido o  $-(CR'R'')_n-R^8$ .

En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa  $R'-SO_2-N(R'')$ ; y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$ , cada uno, representa hidrógeno.

En una realización especial,  $R^2$  representa alcilsulfonilamino, tal como metilsulfonilamino.

En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa  $R'-(C=O)-$ ; y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

En una realización especial,  $R^2$  representa alcilcarbonilo, tal como acetilo.

En una ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$  y  $R^6$ , cada uno independiente del otro, representan alcóxido; y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , cada uno, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^6$  representa metóxido.

En una aún ulterior realización, tanto  $R^2$  como  $R^6$  representan metóxido.

En una aún ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , cada uno independientemente de los otros, representan alcóxido, y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^3$  representa metóxido. En una aún ulterior realización, tanto  $R^2$  como  $R^3$  representan metóxido.

## ES 2 335 438 T3

En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  y  $R^4$ , cada uno independientemente de los otros, representan alcóxido, y tanto  $R^3$  como  $R^5$  como  $R^6$  representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^4$  representa metóxido.

5 En una realización aún ulterior, tanto  $R^2$  como  $R^4$  representan metóxido.

En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^3$  representa halo; y tanto  $R^4$  como  $R^5$  como  $R^6$  representan hidrógeno. En una realización ulterior,  $R^2$  representa metóxido. En una realización aún ulterior,  $R^3$  representa flúor o cloro.

10 En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^4$  representa halo; y tanto  $R^3$  como  $R^5$  como  $R^6$  representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^4$  representa flúor.

15 En una aún ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^5$  representa halo; y tanto  $R^3$  como  $R^4$  como  $R^6$ , representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^5$  representa flúor.

20 En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^6$  representa halo; y tanto  $R^3$  como  $R^4$  como  $R^5$  representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^6$  representa flúor o cloro.

25 En una aún ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^5$  y  $R^6$ , de forma independiente, representan halo; y tanto  $R^3$  como  $R^4$  representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^5$  representa flúor. En una aún ulterior realización  $R^6$  representa flúor.

30 En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa alcóxido;  $R^3$  y  $R^5$ , cada uno independientemente del otro, representan halo; y tanto  $R^4$  como  $R^6$  representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa metóxido. En una realización ulterior,  $R^3$  representa flúor. En realización aún ulterior,  $R^5$  representa flúor.

En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa halo;  $R^5$  representa ciano; y tanto  $R^3$  como  $R^4$  como  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa cloro.

35 En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa  $R'R''N-(C=O)-$ ; y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

En realización especial,  $R^2$  representa aminocarbónilo.

40 En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa hidróxido;  $R^3$  representa halo; y  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^3$  representa cloro.

En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa ciano y  $R^3$  ó  $R^4$  representa halo, como el flúor. En una realización especial,  $R^2$  representa ciano y  $R^3$  representa halo, como el flúor, and  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

45 En una realización ulterior,  $R^2$  representa ciano y  $R^4$  representa halo, como el flúor, y  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

En una realización ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  representa ciano,  $R^4$  representa trifluormetilo, y  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

50 En una aún ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  independiente el uno del otro representa el halo; y  $R^4$  y  $R^5$  cada uno representan el hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa flúor. En una realización ulterior,  $R^3$  representa cloro.

55 En una aún ulterior realización,  $R^6$  representa flúor.

En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  y  $R^6$ , cada uno de forma independiente, representan halo; y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , cada uno de forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa cloro o flúor. En una realización aún ulterior,  $R^6$  representa cloro o flúor.

60 En una realización aún ulterior de  $R^d$ ,  $R^2$  y  $R^6$ , cada uno de forma independiente, representan halo;  $R^3$  representa alcílico; y  $R^4$  y  $R^5$ , cada uno de forma independiente, representan hidrógeno. En una realización especial,  $R^2$  representa cloro o flúor. En una aún ulterior realización,  $R^3$  representa metilo. En una aún ulterior realización,  $R^6$  representa cloro o flúor.

65 En una aún ulterior realización de  $R^d$ ,  $R^2$  representa  $-(CR'R'')_n-R^8$ ; y  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , cada uno, representan hidrógeno.

## ES 2 335 438 T3

En una realización, n es 0. En una segunda realización, n es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno. En una realización especial, R<sup>2</sup> representa morfolina-4-ilmetila. En una realización especial ulterior, R<sup>2</sup> representa piperacina-1-ilo.

En una realización ulterior, R<sup>d</sup> representa fenilo sustituido con metilenedióxido. En una realización especial, R<sup>d</sup> representa benzo[1,3]dioxol-4-ilo.

En una realización especial, en la que R<sup>d</sup> representa un sustituto seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metóxido-3-clorofenilo, 2-metóxido-3-flúor-fenilo, 2-metóxido-4-flúor-fenilo, 2-metóxido-5-clorofenilo, 2-metóxido-5-flúor-fenilo, 2-metóxido-6-flúor-fenilo, 2-metóxido-6-cloro-fenilo, 2,3-diflúor-6-metóxido-fenilo, 3,5-diflúor-2-metóxido-fenilo, 2-metilsulfonilamino-fenilo, 2-cianofenilo, 4-flúor-fenilo, 2-flúor-fenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-cloro-5-ciano-fenilo, 2-hidróxido-3-cloro-fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-cloro-2,6-diflúor-fenilo, 2-cloro-6-flúor-3-metil-fenilo, 2-flúor-6-cloro-3-metil-fenilo, 2-acetilfenilo, 2-riboflúormetóxido-fenilo, 2-aminocarbónilo-fenilo, 2,3-dimetóxido-fenilo, 2,4-dimetóxido-fenilo, 2,6-dimetóxido-fenilo, 2-(morfolina-4-il-metilo)-fenilo, 2-piperacina-1-ilo-fenilo, 2-ciano-3-flúor-fenilo, 2-ciano-4-flúor-fenilo, 2-ciano-4-trifluormetilo-fenilo, y benzo[1,3]dioxol-4-ilo.

En una realización especial, el compuesto químico de la invención es 1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; 1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-(1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; 1-[1-(4'-Flúor-bifenilo-3-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(2'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(2'-Trifluormetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-formamida; N-[1-(1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[1-(1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-formamida; N-[(R)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(R)-1-(1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(R)-1-(1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(R)-1-(1-(2'-Ciano-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(R)-1-(1-(2'-acétilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-(2'-Ciano-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-(5'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-(1-(2'-Acétilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[(R)-1-[3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzodifluorobifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; imidazol-5-ilo]-etilamina; N-[(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-acetamida; (R)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; N-[3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-metanosulfonamida; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; (R)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(6'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',3'-Diflúor-6'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(4'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-ol; (R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Morfolina-4-ilmetila-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-(1-(6'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (R)-1-(1-(2'-Cloro-6'-flúor-3'-metil-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Piperacina-1-ilo-bifenilo-3-il)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-5'-metil-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carboxílico ácido amida; 1-[3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona; (R)-1-(1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carboxílico ácido amida; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; 1-[3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona; (S)-1-[1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(4'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-ol; (S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Morfolina-4-ilmetila-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-(1-(3',5'-Difluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(3'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(6'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-3'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-

3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Piperazina-1-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-5'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-trifluorometilo-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-trifluorometilo-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; N-[(R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida; N-[(S)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; o un N-óxido de aquellos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de aquellos.

Cualquier combinación de dos o más de las realizaciones descritas *supra* se considera en el ámbito de la presente invención.

#### Definición de Sustitutivos

En el contexto de esta invención, el término “halo” puede representar flúor, cloro, bromo o yodo.

En el contexto de esta invención un grupo alcílico designa una cadena de carbohidratos, directa o bifurcada, saturada y univalente. La cadena de carbohidratos contiene preferiblemente de uno a seis átomos de carbono (alcílico C<sub>1-4</sub>), incluyendo butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario. En otra realización preferente de la invención, alcílico representa un grupo alcílico C<sub>1-3</sub>, que puede, en particular, ser metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En el contexto de esta invención, un grupo acénilo designa una cadena de carbono que contenga una o más dobles enlaces, incluyendo di-enos, tri-enos y poli-enos. En una realización preferente de la invención, el grupo alcénilo de la invención comprende de dos a seis átomos de carbono (alcénilo C<sub>2-6</sub>), incluyendo al menos un doble enlace. En una realización más preferida, el grupo alcénilo de la invención es eténilo; 1- ó 2-propenilo; 1-, 2- ó 3-butenilo, o 1,3-butadienilo; 1-, 2-, 3-, 4- ó 5-hexenilo, o 1,3,5-hexatrienilo.

En el contexto de esta invención, un grupo alcínilo designa una cadena de carbono que contenga uno o más triples enlaces, incluyendo di-inos, tri-inos y poli-inos. En una realización preferente del grupo alcínilo de la invención comprende de dos a seis átomos de carbono (alcínilo C<sub>2-6</sub>), incluyendo al menos un triple enlace. En su realización más preferida, el grupo alcínilo de la invención es etinilo; 1-, ó 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo, o 1,3-butadinilo; 1-, 2-, 3-, 4-pentinilo, o 1,3-pentadinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-heninilo, o 1,3,5-hexatrinilo.

En el contexto de esta invención, un grupo cicloalcílico designa un grupo alcílico cíclico, que, preferiblemente, de tres a siete átomos de carbono (Cicloalcílico C<sub>3-7</sub>), incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alcóxido significa O-alcílico, en el que alcílico es como se define *supra*.

El alcóxialcílico significa alcóxido como *supra*, significando, por ejemplo, metoximetilo.

Cicloalcóxido significa O-cicloalcílico, en el que cicloalcílico se define como *supra*.

Cicloalcílalcílico significa cicloalcílico como *supra* y alcílico como *supra*, significando, por ejemplo, ciclopropilmetilo.

En el contexto de esta invención, un grupo arilo designa un sistema anular aromático carbocíclico como fenilo, naftilo (1-naftilo o 2-naftilo) o fluorenilo.

En el contexto de esta invención un anillo heterocíclico designa un grupo heterocíclico monocíclico, que tiene uno o dos heteroátomos en su anillo. Los heteroátomos preferidos incluyen Nitrógeno (N), Oxígeno (O) y azufre (S). El anillo puede ser, en particular, aromático (por ejemplo, un heteroarilo), saturado o parcialmente saturado.

Ejemplos de grupos de cinco miembros heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente saturados, incluyen 1,3-dioxolano, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxadiazolina, pirrolina, pirrolidina, pirazolidina, y pirazolina.

Ejemplos de grupos de seis miembros heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente saturados, de la invención, incluyen 1,4-dioxolano, 1,4-ditiano, morfolina, 1,4-oxazina, oxadiazina, piperidina, peperazina, dihidropirana, tetrahidropirana, tiomorfolina, 1,3,5-tritiana.

Ejemplos de grupos de siete miembros heterocíclicos monocíclicos saturados o parcialmente saturados, de la invención, incluyen homopiperidina y homopiperazina.

Ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos preferidos de la invención incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 y 6 miembros aromáticos, incluyendo, por ejemplo, pero de forma no limitada, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tetrazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, imidazolila, pirrolila, pirazolila, furnila, tienila, pirirdila, pirimidila, o pridazinila.

#### 5 *Sales farmacéuticamente aceptables*

La composición química de la invención puede ser proporcionada en cualquier forma aceptable para la administración que se pretende. Formas aceptables incluyen sales aceptables farmacéuticamente (esto es, fisiológicamente), y formas de pre-droga o pro-droga del componente químico de la invención.

Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, de forma enunciativa y no limitativa, las sales de adición de ácido orgánico e inorgánico, como el hidróclorido, el hidrobromido, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el benzenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolate, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el fetalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-2-sulfonato, y similares. Tales sales pueden ser formadas por procedimientos conocidos y descritos en el estado de la técnica.

Otros ácidos tales como el ácido oxálico, que puede no ser considerado como farmacéuticamente aceptable, puede ser útil en la preparación de sales útiles como intermedias en la obtención de un compuesto químico de la invención y su sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto químico de la invención incluyen, de forma enunciativa y no exhaustiva, el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio, el zinc, el aluminio, el litio, el colino, el lisinio, y la sal de amonio, y similares, de un compuesto químico de la invención que contenga un grupo aniónico. Tales sales catiónicas pueden estar formadas por procedimientos conocidos y descritos en el estado de la técnica.

En el contexto de esta invención las "sales de onio" de componentes que contienen N también se contemplan como sales farmacéuticamente aceptables. Las "sales de onio" preferidas incluyen las sales onio-alcílicas, las sales onio-cicloalcílicas, y las sales onio-cicloalcilalcílicas.

Ejemplos de formas pre- o pro-dróguicas del compuesto químico de la invención incluyen ejemplos de pro-drogas adecuadas de las sustancias; de acuerdo con la invención, incluyen compuestos modificados a uno o más grupos reactivos o derivables del compuesto madre. Son de particular interés los compuestos modificados en un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, o un grupo amino. Los esteros o las amidas son ejemplos de derivados adecuados.

El compuesto químico de la invención puede ser obtenido en formas solubles o insolubles, con un disolvente farmacéuticamente aceptable como el agua, el etanol, y semejantes. Las formas solubles pueden también incluir formas hidratadas, como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato, y semejantes. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a formas insolubles para los propósitos de esta invención.

#### *Isómeros estéricos*

Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la presente invención puedan contener uno o más centros quirales y que tales compuestos puedan existir en diferentes formas estereoisoméricas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y cis-trans-isómeros.

La invención incluye todos estos isómeros y cualquier mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Pueden usarse métodos conocidos por los expertos en la materia para la resolución de isómeros ópticos, y serán evidentes al trabajador medio experto en la materia. Tales métodos incluyen aquellos estudiados por J. Jaques, A. Collet, y S. Willen en "Enantiómeros, racémicos y resoluciones", John Wiley e Hijos, Nueva York (1981).

Los compuestos activos ópticos pueden también ser preparados a base de materiales de partida ópticamente activos.

#### *N-óxidos*

En el contexto de esta invención, un N-óxido designa un óxido derivado de un compuesto que contenga nitrógeno, por ejemplo compuestos heterocíclicos que contengan N, capaces de formar tales N-óxidos, y compuestos que tengan uno o más grupos aminos. Por ejemplo, el N-óxido de un compuesto que contenga un piridilo puede ser el derivado 1-óxi-piridin-2-, -3 ó -4-ilo.

Los N-óxidos de los componentes de la invención pueden ser preparados por oxidación de la correspondiente base de nitrógeno usando un agente de oxidación convencional como el peróxido de hidrógeno en la presencia de un ácido tal como el ácido acético a una elevada temperatura, o por reacción con un perácido tal como el ácido peracético en un disolvente adecuado, como por ejemplo, etilacetato o metilacetato, o en cloroformo o diclorometano con ácido 3-cloroperoxisbenzoico.

*Compuestos clasificados*

Los compuestos de la invención pueden ser usados en forma clasificada o sin clasificar. En el contexto de esta invención, el compuesto etiquetado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. La clasificación permitirá una fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

Los compuestos clasificados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, indicadores radiales, o agentes de monitorización en variados métodos de diagnóstico y para Imagen *in vivo* en un receptor.

El isómero clasificado de la invención contiene preferiblemente al menos un radionucleido como una etiqueta. Todos los positrones que emitan radionucleidos son candidatos para su uso. En el contexto de esta invención, el radionucleido se selecciona preferiblemente de  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ , y  $^{18}\text{F}$ .

El método físico para detectar el isómero clasificado de la presente invención puede ser seleccionado de la Tomografía de Emisión de Posición (TEP), Tomografía Computerizada de Imágenes de Fotón Único (TCIFU), Espectroscopia de Resonancia Magnética (ERM), Imagen de Resonancia Magnética (IRM), y Tomografía Axial Computerizada (TAC), o combinaciones de los mismos.

*Métodos de preparación*

Los compuestos químicos de la invención pueden ser preparados por métodos convencionales para la síntesis química, por ejemplo, los descritos en los ejemplos. Los materiales de inicio para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden ser preparados rápidamente mediante métodos convencionales de sustancias químicas comercialmente disponibles.

También un compuesto de la invención puede ser convertido en otro compuesto de la invención usando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas aquí pueden ser aisladas por técnicas convencionales, por ejemplo por extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas disueltas, además de no disueltas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, como el agua, etanol y otros. En general, las formas disueltas se consideran equivalentes a las no disueltas, para los propósitos de esta invención.

*Actividad Biológica*

Los compuestos de la invención son aptos para modular el complejo receptor GABA<sub>A</sub> incluyendo sus subunidades específicas.

Los compuestos de la presente invención, estando ligados al lugar de vinculación de benzodiazepinas en receptores GABA<sub>A</sub>, son, en consecuencia, de uso en el tratamiento y/o prevención de una variedad de desórdenes del sistema nervioso central. Así, en un aspecto ulterior, los compuestos de esta invención son considerados útiles para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o afección sensible a una modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> en el sistema nervioso central.

En una realización especial, los compuestos de la invención se consideran útiles para el tratamiento, prevención o alivio de:

- Trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico con o sin agorafobia sin historial de pánico, fobia animal y otras fobias incluyendo fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de ansiedad generalizado o inducido por el consumo de sustancias;
- Trastornos de estrés, incluido el postraumático o el trastorno de estrés agudo;
- Trastornos del sueño;
- Trastorno de la memoria;
- Neurosis;
- Trastornos convulsivos, por ejemplo, epilepsia, ataques, convulsiones, o convulsiones febriles en niños;
- Migraña;
- Trastornos del humor;

- Trastornos depresivos o bipolares, por ejemplo, depresión, trastorno depresivo mayor de un único episodio o recurrente, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II, y trastorno ciclotímico;
- Trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia;
- Neurodegeneración derivada de isquemia cerebral;
- Trastorno de hiperactividad por déficit de atención;
- Dolor y nocicepción, por ejemplo, dolor neuropático;
- Émesis, incluida émesis anticipatoria, retardada y aguda, en particular la émesis inducida por cromoterapia o radiación;
- Mareo, náusea post-operativa y vómito;
- Trastornos de la alimentación incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa;
- Síndrome premenstrual;
- Neuralgia, por ejemplo, neuralgia trigeminal.
- Espasmo muscular o espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos;
- Los efectos de abuso o dependencia de sustancias, incluida la desintoxicación alcohólica;
- Trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer;
- Isquemia cerebral, ictus, trauma craneal;
- Zumbido; y
- Trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en personas sufriendo los efectos del *jet lag* o del cambio de turno de trabajo.

Preferentemente, se consideran útiles los compuestos de la invención para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico con o sin agorafobia sin historial de pánico, fobia animal y otras fobias incluyendo fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de ansiedad generalizado o inducido por el consumo de sustancias.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos capaces de ligarse al receptor GABA<sub>A</sub> humano.

En el momento presente, se considera que una dosis adecuada del ingrediente farmacéutico activo (IFA) está en el intervalo de entre 0,1 a alrededor de 1000 mg IFA al día, preferiblemente entre 10 a alrededor de 500 mg IFA al día, más preferiblemente de entre 30 a alrededor de 100 mg IFA al día, dependiendo, sin embargo, del modelo exacto de administración, la forma en que se administra, el paciente y, en particular, el peso corporal del paciente, y, además, la preferencia y experiencia del médico o del veterinario.

#### *Composiciones farmacéuticas*

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto químico de la invención.

Mientras que un compuesto químico de la invención puede ser administrado para su uso terapéutico en forma pura, es preferible introducir el ingrediente activo, opcionalmente en la forma de una sal aceptable fisiológicamente, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, amortiguadores, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos de uso común.

En una realización preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto químico de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de la misma, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y usados en el estado de la técnica. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la fórmula y no dañinos para su continente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser aquellas adecuadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo infusión o inyección cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular), o aquellas en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación, incluyendo polvos y administración por aerosol líquido o por sistemas de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contengan el compuesto de la invención, matrices que pueden estar en forma de productos adaptados, como por ejemplo, películas o microcápsulas.

La composición química de la invención, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, puede ser así situada en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas. Tales formas incluyen sólidos, y, en particular, tabletas, cápsulas rellenas con la misma, formas de polvos y paletas, y líquidos, en particular soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires, y cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, supositorios para administración rectal; y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas, pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden cualquier cantidad efectiva y adecuada del ingrediente activo que corresponde al intervalo de dosis diaria pretendida.

La composición química de la presente invención puede ser administrada en una amplia variedad de formas de dosis oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como principio activo, o bien una composición química de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas de una composición química de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos solubles. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligadores, preservativos, agentes desintegradores de tabletas, o un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido delicadamente dividido, que está mezclado con el principio activo delicadamente dividido.

En tabletas, el principio activo está mezclado con el portador, teniendo la necesaria capacidad ligadora en proporciones adecuadas y compactadas y la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferentemente de cinco o diez a alrededor del setenta por ciento del principio activo. Portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, fécula, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, mantequilla de cacao, y semejantes. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador, disponiéndose así de una cápsula en la cual el principio activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que, está así asociado al mismo. De manera similar, se incluyen pastillas o unidades con forma romboidal. Pueden ser usadas como formas sólidas adecuadas para la administración oral tanto las tabletas, como los polvos, cápsulas, píldoras, pastillas, y unidades romboidales.

Para preparar supositorios, en primer lugar se fusiona una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicérido ácido graso o mantequilla de cacao, y el componente activo se dispersa en la misma de forma homogénea, como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes con formas adecuadas, se deja enfriar y, en consecuencia, se solidifica.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal puede tener la presentación de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays, pudiendo contener, además del componente activo, cualesquiera portadores conocidos en el estado de la técnica como adecuados.

Las preparaciones líquidos incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones de glicol de agua o agua-propileno. Por ejemplo, preparaciones líquidas para inyección pueden ser formuladas como soluciones en solución de glicol en polietileno acuoso.

La composición química de acuerdo a la presente invención puede así ser formulada para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y puede ser presentada en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un preservativo añadido. Las composiciones pueden tener la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleaginosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno, estéril, antes de su uso.

## ES 2 335 438 T3

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden ser preparadas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de agentes colorantes, aromatizantes, estabilizadores o de engrosamiento, todos ellos adecuados, según se desee.

5 Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden ser hechas mediante la dispersión del componente activo delicadamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

10 También se incluyen preparaciones de forma sólida, destinados para su conversión, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo, tales preparaciones pueden comprender agentes colorantes, aromatizantes, estabilizadores, amortiguadores, endulzantes naturales y artificiales, de dispersión, de engrosamiento, de disolución, y semejantes.

15 Para administración tópica a la epidermis, el componente activo de la invención puede ser formulado como ungüentos, cremas o lociones, o un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, ser formulados con una base acuosa u oleaginosa con la adición de agentes adecuados de engrosamiento y/o formación de gel. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa u oleaginosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersores, agentes de suspensión, agentes de engrosamiento o  
20 agentes colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración en la boca incluyen formas romboidales que comprenden el agente activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tales como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y limpiadores bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

25 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un rociador. Las composiciones pueden ser suministradas en forma de una sola dosis o multi-dosis.

30 La administración al tracto respiratorio puede ser también llevada a cabo por medio de una formulación de aerosol, en la cual el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorcarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener, convenientemente, también un revestidor, como la lecitina. La dosis de droga puede ser controlada mediante el suministro de una válvula de medición.

35 Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser suministrados en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como la lactosa, almidón, derivados del almidón tales como la celulosa de hidroxipropilmetilo y la polivinilpirrolidona (PVP). De forma conveniente, el portador del polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición del polvo puede ser presentada en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en paquetes de ampolla desde los que se puede  
40 administrar el polvo por medio de un inhalador.

En las composiciones previstas para su administración por el tracto respiratorio, incluyendo composiciones intranasales, el compuesto tendrá, generalmente, una forma de pequeña partícula, por ejemplo, del orden de unos 5 micrones o menos. Tal forma de partícula puede ser obtenida por métodos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, por micronización.

Si se desea, pueden ser empleadas composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

50 Las preparaciones farmacéuticas están, preferentemente, en formas de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en frascos o ampollas. También puede ser la forma de dosificación unitaria, en sí misma, una cápsula, tableta, pastilla o forma romboidal, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas en forma empaquetada.

Son composiciones preferentes las tabletas o las cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa e infusión continua.

60 Detalles ulteriores sobre técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en la edición más reciente de las Ciencias Farmacéuticas de Remington (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo que mejora los síntomas o el estado. La eficacia terapéutica y la toxicidad, por ejemplo, ED<sub>50</sub> y LD<sub>50</sub>, pueden ser determinadas por procedimientos farmacológicos normalizados en cultivos de células o en animales de laboratorio. La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse por la relación LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Son preferidas las composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos.

La dosis administrada debe, por supuesto, ser ajustada cuidadosamente a la edad, peso y condiciones del individuo en tratamiento, así como la vía de administración, la forma y régimen de dosificación, y el resultado deseado, y la dosis exacta debería, por supuesto, ser determinada por el clínico.

La dosificación real depende de la naturaleza y severidad de la enfermedad que se trata, y está en el ámbito discrecional del médico, y puede ser variada por adaptación de la dosis a las circunstancias particulares de esta invención de forma que produzca el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, se contempla aquí que son adecuadas para tratamientos terapéuticos las composiciones farmacéuticas que contengan de entre alrededor de 0,1 miligramos a alrededor de 500 miligramos de ingrediente activo por dosis individual, preferiblemente de entre alrededor de 1 a alrededor de 100 miligramos, más preferentemente de entre alrededor de 1 a alrededor de 10 miligramos.

El ingrediente activo puede ser administrado en una o varias dosis diarias. Un resultado satisfactorio puede ser obtenido, en varios casos, en una dosificación tan baja como la de 0,1  $\mu\text{g/kg}$  i.v. y 1  $\mu\text{g/kg}$  p.o. El límite superior del intervalo de dosificación se considera, en la actualidad, que es de entre 10 mg/kg i.v. a 100 mg/kg p.o. Los intervalos preferidos son de entre alrededor de 0,1  $\mu\text{g/kg}$  a alrededor de 10 mg/kg/día i.v., y de alrededor de 0,1  $\mu\text{g/kg}$  a alrededor de 100 mg/kg/día p.o.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos químicos para uso en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, un trastorno o una afección de un cuerpo animal vivo, incluyendo un humano, cuya enfermedad, trastorno o afección es sensible a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> en el sistema nervioso central, y cuyo método comprende la administración a tal cuerpo animal vivo, incluyendo un humano, que la pueda necesitar, de una efectiva cantidad de un compuesto químico de la invención.

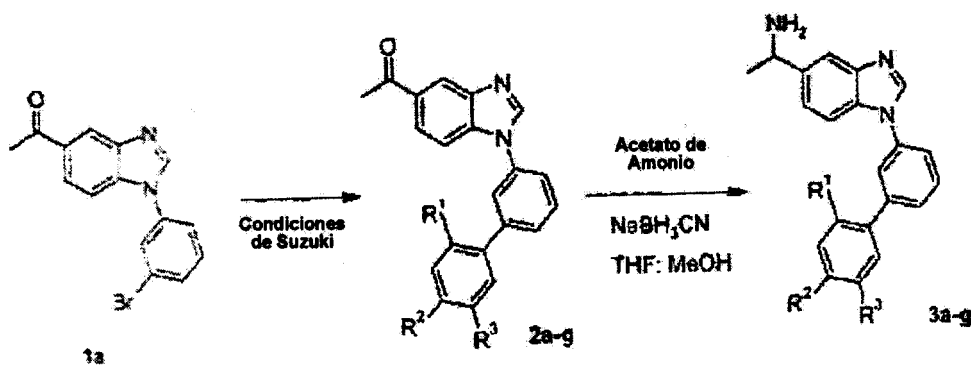
## Ejemplos

La invención es ilustrada con referencia a los siguientes ejemplos, que no tratan de limitar, en ninguna forma, el ámbito reivindicado de la invención.

En general, todas las reacciones que implican re-agentes sensibles al aire o intermedias fueron llevadas a cabo bajo soluciones anhidras o de nitrógeno. Se usó sulfato de magnesio o sulfato de sodio como agente de desecación en los procedimientos de trabajo y las soluciones fueron evaporadas bajo presión reducida.

## Ejemplo 1

Esquema General 1



## Procedimiento general para la síntesis de 3a-g

Etanona, 1-[1-{3-bromofenilo}-1H-benzimidazol-5-ilo] (puede ser preparado como se describe en la patente mundial 96/33191) 1a, (0.6 g, 2 mmol) fue disuelta en disolvente Suzuki de 8 ml. (7:3:2 DME:Agua:EtOH) y 1 ml 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

A esta disolución se añadieron 2.2 mmol de ácido arilborónico y 0.02 mmol  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . La reacción estuvo sujeta al calentamiento por microondas de 160°C durante 240 segundos. Tras enfriarse, la mezcla de la reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc. La fase orgánica fue secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporada.

La mezcla, en crudo, fue aminorada reductivamente mediante su re-disolución en 20 ml THF: MeOH 1:1 seguida por la adición de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (4 mmol) y acetato de amonio (1.7 gr, 22 mmol).

## ES 2 335 438 T3

La reacción fue agitada a 60°C durante una noche después de lo que se usó LCMS para monitorizar si la reacción había finalizado. Después de su enfriamiento, la mezcla reactiva fue evaporada y purificada por elución de cromatografía de columna con una mezcla de diclorometano, metanol y amonio (90: 10: 1 v/v/v). La evaporación de las fracciones puras proporcionó material puro. Si el producto era un aceite, fue re-disuelto en una cantidad mínima de THF y precipitado como una sal de hidróclorido usando 3M HCl en TBME.

Los siguientes compuestos fueron preparados por la metodología *supra*:

10 1-(1-Bifenilo-3-ilo-1*H*-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina, hidróclorido (3a) HRMS: Calc: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) = 314.1657. Descubierto: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>)= 314.1659.

1-[1-(2'-Metóxico-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3b) HRMS: Calc: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) = 344.1763. Descubierto: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>)= 344.1774.

15 3'-[5-(1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo (3c)-[1-(2'-Metóxico-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3c) HRMS: Calc: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>) = 339.1610. Descubierto: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> (M+H<sup>+</sup>)= 339.1595.

20 1-[1-(4'-Flúor-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3d) HRMS: Calc: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 332.1563. Descubierto: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>F (M+H<sup>+</sup>)= 332.1547.

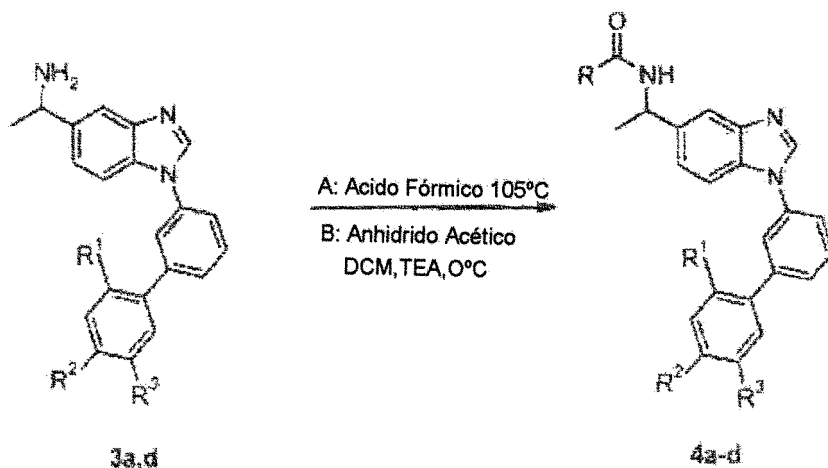
1-[1-(2'-Flúor-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3e) HRMS: Calc: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 332.1563. Descubierto: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>F (M+H<sup>+</sup>)= 332.1557.

25 1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxico-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3f) HRMS: Calc: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OF (M+H<sup>+</sup>) = 362.1669. Descubierto: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OF (M+H<sup>+</sup>)= 362.1661.

30 1-[1-(2'-Trifluórmétóxico-bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, hidróclorido (3g) HRMS: Calc: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>) = 332.1480. Descubierto: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>)= 344.1467.

### Ejemplo 2

#### Esquema General 2



#### Ejemplo sobre el Método A

60 1-(1-Bifenilo-3-ilo-1*H*-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina 3a (0.3 g, 0.75 mmol) fue disuelto en 5 ml de ácido fórmico y calentado a 105°C durante toda la noche. TLC y LCMS muestran conversión completa, y el disolvente fue evaporado. El aceite fue disuelto en DCM y lavado con sal Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica fue secada, evaporada y sometida a elución de cromatografía de columna con una mezcla de diclorometano, metanol y amonio (90:10:1 v/v/v). Esto permitió conseguir el producto como un sólido blanco en 34% de productividad.

## ES 2 335 438 T3

### Ejemplo sobre el Método B

1-(1-Bifenilo-3-ilo-1*H*-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina 3a (0.3 g. 0.75 mmol) fue disuelto en 10 ml DCM y se añadió trietilamina (0.75 mmol). La solución fue enfriada a 0°C, añadiéndose anhídrido de ácido acético (1.5 eqv.) en el sentido del goteo. Después de ser removido durante 3 horas, se permitió a la mezcla reactiva calentarse a RT y entonces se añadió sal Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Las dos fases fueron separadas y la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>. La elución de cromatografía de columna con una mezcla de diclorometano, metanol y amonio (90:10:1 v/v/v) permitió conseguir el producto como un sólido blanco en 41% de productividad.

*Los siguientes compuestos fueron preparados por la metodología de Métodos A y B:*

*N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1*H*-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida (4a)*

El compuesto fue preparado partiendo de 3a de acuerdo con el método B.

HRMS: Calc: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) = 356.1763. Descubierto: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) = 356.1754.

*N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1*H*-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-formamida (4b)*

El compuesto fue preparado partiendo de 3a de acuerdo con el método A.

HRMS: Calc: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) = 342.1606. Descubierto: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O (M+H<sup>+</sup>) = 342.1695.

*N-{1-[1-(5'-Flúor-2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (4c)*

El compuesto fue preparado partiendo de 3f de acuerdo con el método B.

HRMS: Calc: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 404.1774. Descubierto: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 404.1782.

*N-{1-[1-(5'-Flúor-2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1*H*-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-formamida (4d)*

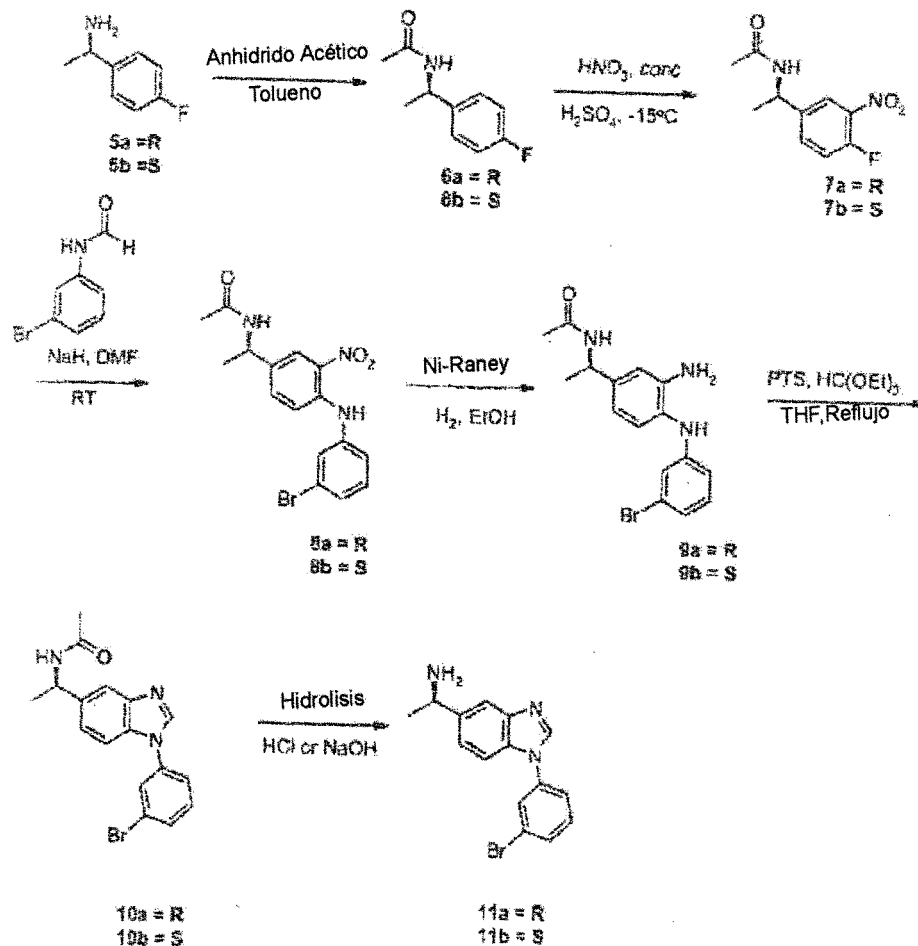
El compuesto fue preparado partiendo de 3f de acuerdo con el método A.

HRMS: Calc: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 390.1618. Descubierto: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F (M+H<sup>+</sup>) = 390.1601.

(Esquema pasa a página siguiente)

## Ejemplo 3

## Síntesis de análogos activos ópticamente



## Síntesis (R)-N-Aceto-1-(4-fluorofenilo)-etilamina (6a)

A una solución agitada de (R)-1-(4-fluorofenilo)-etilamina 5a (24,6 g; 176 mmol) en tolueno de 100 ml, se le añadió, en el sentido del goteo, acético anhídrido (19,84 g; 194mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 40°C utilizando un baño de hielo. La mezcla reactiva fue agitada durante toda la noche a la mañana en RT. Se formó un precipitado blanco fue formado y se añadió 300 ml. de éter pet. y se ajustó la temperatura a 5°C. El precipitado fue filtrado y secado en el aire. Producción para 30 g; el 94%. NMR y LCMS mostró un material puro.

## Síntesis de (R)-N-aceto-1-(4-fluor3-nitrofenilo)-etilamina (7a)

(S)-N-aceto-1-(4-fluorofenilo)-etilamina 6a (29,5; 162 mmol) fue disuelto en 80 ml de ácido Sulfúrico, obteniéndose una solución de naranja. Esto fue entonces enfriado a -15°C y se añadió lentamente ácido Nítrico (7,5 ml; 179 mmol) disuelto en 30 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>conc. manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Después de una hora, terminó la reacción como se ve de TLC y se vertió la mezcla reactiva en hielo. Se formó una precipitación poco sólida y se añadió una pequeña cantidad de NH<sub>4</sub>OH fue añadida con la intensidad necesaria para precipitar la mezcla reactiva pero, de repente, se formó un agradable precipitado que fue entonces recogido y lavado a fondo con agua. El precipitado fue disuelto en EtOAc, secado con MgSO<sub>4</sub> y evaporado en vacío para obtener 30,5 g; un 83% de producción de 7a. El compuesto era suficientemente puro para la siguiente etapa, debió a NMR y LCMS.

## ES 2 335 438 T3

### *Síntesis de n-{(R)-1-[4-(3-Bromo-fenilamina)-3-nitro-fenilo]-etilo}-acetamida (8a)*

Se disolvió N-formilo-3-bromoanilina (29 grs.; 145 mmol) en 200 ml de DMF seco y se añadió NaH (6.36 grs.; 159 mmol), parte a parte. Cuando cesó la evolución del gas, se añadió, gota a gota, (R)-N-Aceto-1-(4-flúor3-nitrofenilo)-etilamina 7a (30 grs. ; 132 mmol), disuelto en 100 ml. DMF. Después de agitarlo durante 48 horas, se terminó la reacción y se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc (1 litro). La fase orgánica fue secada con MgSO<sub>4</sub> y evaporada en vacío. El producto fue un aceite de naranja (57 grs.), que, de acuerdo con el LCMS, mostró un 49% de producto y un 43% de N-formilado junto con pequeñas impurezas. El producto en bruto fue considerado lo bastante puro como para pasar a la siguiente fase.

### *Síntesis de n-{(R)-1-[3-Amino-4-(3-bromo-fenilamina)-fenilo]-etil}-acetamida (9a)*

Se disolvió n-{(R)-1-[4-(3-Bromo-fenilamina)-3-nitro-fenilo]-etilo}-acetamida 8a (57 grs.) en 400 ml. de EtOH y se hidrogenó usando Raney-Ni (200 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que cesó la consunción del hidrógeno, se trabajó la reacción filtrando el catalizador usando Celite. El disolvente fue eliminado en vacío y la producción fue considerada cuantitativa.

### *Síntesis de n-{(R)-1-[1-(3-Bromo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etil}-acetamida (10a)*

Se disolvió n-{(R)-1-[3-Amino-4-(3-bromo-fenilamina)-fenilo]-etil}-acetamida (9a) (50 gramos), en 200 ml. de THF seco se le añadió trietilortoformato anhidroso (51 grs.; 345 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.2 grs.). La mezcla reactiva fue calentada al reflujo durante toda la noche. Se trabajó la reacción por evaporación del THF seguida por redisolución en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con NH<sub>4aq</sub> diluido y la fase orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y evaporada en vacío para obtener el producto en bruto. Se lo sometió entonces a cromatografía de columna usando DCM:MeOH: NH<sub>4aq</sub> (97:3:0.1) como un elutivo, para obtener 29.4 grs. de producto puro.

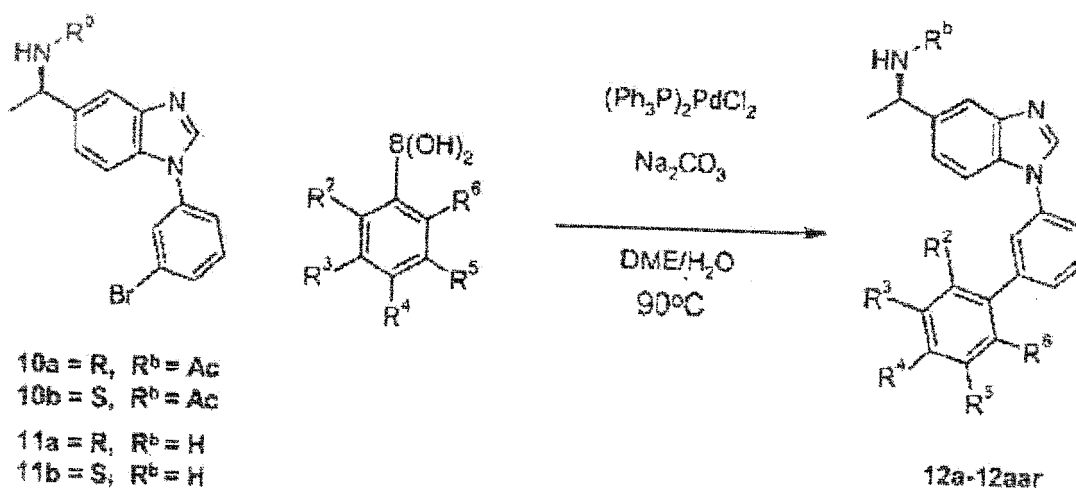
### *Síntesis de (R)-1-[1-(3-Bromo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (11a)*

Se disolvió y puso en suspensión n-{(R)-1-[1-(3-Bromo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etil}-acetamida (10a) (10 grs., 26 mmol) en 150 ml. 6 M HCl y se calentó a 80°C durante 4-5 días o hasta que el TLC mostró ningún material inicial. La mezcla reactiva fue enfriada a RT y vertida en 800 ml de hielo 2M NaOH. El producto fue extraído con DCM y el fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y evaporado para obtener un aceite de color como marrón (8.8 grs.) Esto fue sometido entonces a cromatografía de columna usando DCM:MeOH: NH<sub>4aq</sub> (95:5:0.1) como elutivo, para conseguir 7.3 gramos de producto puro.

Los correspondientes S-enantiomeros 6b-11b fueron obtenidos usando exactamente las mismas condiciones experimentales para cada etapa individual según se mencionó *supra*.

### *Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki*

Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 eq) a una solución del compuesto 10a, 10b, 11a u 11b (1 eq) y ácido arilborónico o el correspondiente estero de ácido arilborónico (1.1 eq) en mezcla de disolventes 1,2-dimetoxietano y agua (3:1). Se añadió el catalizador (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (5 mol%) y la mezcla reactiva fue agitada a 90°C durante 6-8 horas. [la reacción fue monitorizada por TLC]. La mezcla reactiva fue enfriada a RT, diluida con agua, extraída con etilacetato, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada. El producto en bruto fue purificado por cromatografía de columna de gel de sílice usando etilacetato en hexano como fase móvil para obtener los compuestos biarilos 12a-12aar. Si el producto era un aceite, se volvía a disolver en una cantidad mínima de THF y se precipitaba como una sal de hidrocloreto usando 3M HCl en TBME.

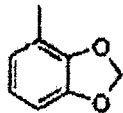
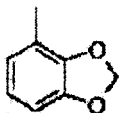


Los siguientes compuestos fueron preparados o pueden serlo usando el protocolo mencionado *supra* para el acoplamiento de Suzuki:

| No.  | Materia Prima | R/S | R <sup>b</sup> | R <sup>2</sup>       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> |
|------|---------------|-----|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 12a  | 10a           | R   | Ac             | H                    | H              | H              | H              | H              |
| 12b  | 10a           | R   | Ac             | OMe                  | H              | H              | H              | H              |
| 12c  | 10a           | R   | Ac             | OMe                  | H              | H              | Cl             | H              |
| 12d  | 10a           | R   | Ac             | NHSO <sub>2</sub> Me | H              | H              | H              | H              |
| 12e  | 10a           | R   | Ac             | CN                   | H              | H              | H              | H              |
| 12f  | 10a           | R   | Ac             | Ac                   | H              | H              | H              | H              |
| 12g  | 10b           | S   | Ac             | OMe                  | H              | H              | H              | H              |
| 12h  | 10b           | S   | Ac             | CN                   | H              | H              | H              | H              |
| 12i  | 10b           | S   | Ac             | H                    | H              | H              | H              | H              |
| 12j  | 10b           | S   | Ac             | OMe                  | H              | H              | Cl             | H              |
| 12k  | 10b           | S   | Ac             | NHSO <sub>2</sub> Me | H              | H              | H              | H              |
| 12l  | 10b           | S   | Ac             | Ac                   | H              | H              | H              | H              |
| 12m1 | 10a           | R   | Ac             |                      |                |                |                |                |
| 12m2 | 10b           | S   | Ac             |                      |                |                |                |                |
| 12n  | 11a           | R   | H              | H                    | H              | H              | H              | H              |
| 12o  | 11a           | R   | H              | OMe                  | H              | H              | H              | H              |
| 12p  | 11a           | R   | H              | OMe                  | H              | H              | Cl             | H              |
| 12q  | 11a           | R   | H              | NHSO <sub>2</sub> Me | H              | H              | H              | H              |
| 12r  | 11a           | R   | H              | CN                   | H              | H              | H              | H              |

# ES 2 335 438 T3

(Continuación)

| Nº.   | Materia Prima | R/S | R <sup>b</sup> | R <sup>2</sup>                                                                       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> |
|-------|---------------|-----|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 12s   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | OMe            |
| 12t   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | F              | H              | H              | H              |
| 12u   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | OMe            | H              | H              | H              |
| 12v   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | F              |
| 12x   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | Cl             | H              | H              | H              |
| 12y   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | OMe            | H              | H              |
| 12z   | 11a           | R   | H              |    |                |                |                |                |
| 12za  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | F              |
| 12ab  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | F              | H              | H              |
| 12ac  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | CN             | H              |
| 12ad  | 11a           | R   | H              | OH                                                                                   | Cl             | H              | H              | H              |
| 12ae  | 11a           | R   | H              | F                                                                                    | Cl             | H              | H              | F              |
| 12af  | 11a           | R   | H              | CH <sub>2</sub> -Morfolina                                                           | H              | H              | H              | H              |
| 12ag  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | F              | H              | F              | H              |
| 12ah  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | H              |
| 12ai  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | Cl             |
| 12aj  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | Me             | H              | H              | F              |
| 12ak  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | H              | Cl             |
| 12al  | 11a           | R   | H              | Piperazina                                                                           | H              | H              | H              | H              |
| 12am  | 11a           | R   | H              | F                                                                                    | H              | H              | H              | F              |
| 12an  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | Me             | F              |
| 12ao  | 11a           | R   | H              | C(=O)NH <sub>2</sub>                                                                 | H              | H              | H              | H              |
| 12ap  | 11a           | R   | H              | Ac                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12aq  | 11a           | R   | H              | OCF <sub>3</sub>                                                                     | H              | H              | H              | H              |
| 12ar  | 11b           | S   | H              | H                                                                                    | H              | H              | H              | H              |
| 12as  | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | H              |
| 12at  | 11b           | S   | H              | C(=O)NH <sub>2</sub>                                                                 | H              | H              | H              | H              |
| 12au  | 11b           | S   | H              | CN                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12av  | 11b           | S   | H              | Ac                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12ax  | 11b           | S   | H              | OCF <sub>3</sub>                                                                     | H              | H              | H              | H              |
| 12ay  | 11b           | S   | H              |  |                |                |                |                |
| 12az  | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | F              |
| 12aaa | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | F              | H              | H              |

## ES 2 335 438 T3

*N-[(R)-1-[1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, Hidroclorido (12a)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 356.1763 Da.Calc.356.176287 Da, dev. 0 ppm.

5

*N-[(R)-1-[1-(2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12b)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 386.1875 Da.Calc.386.186852 Da, dev. 1.7 ppm.

10

*N-[(R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12c)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 420.1474 Da.Calc.420.14788 Da, dev. -1.1 ppm.

15

*N-[(R)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12d)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 449.1656 Da.Calc.449.164737 Da, dev. 1.9 ppm.

20

*N-[(R)-1-[1-(2'-Ciano-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12e)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 449.1656 Da.Calc.449.164737 Da, dev. 1.9 ppm.

25

*N-[(R)-1-[1-(2'-Acetilo-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12f)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 398.1874 Da.Calc.398.186852 Da, dev. 1.4 ppm.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

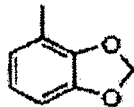
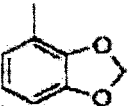
55

60

65

# ES 2 335 438 T3

(Continuación)

| No.   | Materia Prima | R/S | R <sup>b</sup> | R <sup>2</sup>                                                                       | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> |
|-------|---------------|-----|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 12s   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | OMe            |
| 12t   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | F              | H              | H              | H              |
| 12u   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | OMe            | H              | H              | H              |
| 12v   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | F              |
| 12x   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | Cl             | H              | H              | H              |
| 12y   | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | OMe            | H              | H              |
| 12z   | 11a           | R   | H              |    |                |                |                |                |
| 12aa  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | F              |
| 12ab  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | F              | H              | H              |
| 12ac  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | CN             | H              |
| 12ad  | 11a           | R   | H              | OH                                                                                   | Cl             | H              | H              | H              |
| 12ae  | 11a           | R   | H              | F                                                                                    | Cl             | H              | H              | F              |
| 12af  | 11a           | R   | H              | CH <sub>2</sub> Morfolina                                                            | H              | H              | H              | H              |
| 12ag  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | F              | H              | F              | H              |
| 12ah  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | H              |
| 12ai  | 11a           | R   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | Cl             |
| 12aj  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | Me             | H              | H              | F              |
| 12ak  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | H              | Cl             |
| 12al  | 11a           | R   | H              | Piperazina                                                                           | H              | H              | H              | H              |
| 12am  | 11a           | R   | H              | F                                                                                    | H              | H              | H              | F              |
| 12an  | 11a           | R   | H              | Cl                                                                                   | H              | H              | Me             | F              |
| 12ao  | 11a           | R   | H              | C(=O)NH <sub>2</sub>                                                                 | H              | H              | H              | H              |
| 12ap  | 11a           | R   | H              | Ac                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12aq  | 11a           | R   | H              | OCF <sub>3</sub>                                                                     | H              | H              | H              | H              |
| 12ar  | 11b           | S   | H              | H                                                                                    | H              | H              | H              | H              |
| 12as  | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | H              | H              |
| 12at  | 11b           | S   | H              | C(=O)NH <sub>2</sub>                                                                 | H              | H              | H              | H              |
| 12au  | 11b           | S   | H              | CN                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12av  | 11b           | S   | H              | Ac                                                                                   | H              | H              | H              | H              |
| 12ax  | 11b           | S   | H              | OCF <sub>3</sub>                                                                     | H              | H              | H              | H              |
| 12ay  | 11b           | S   | H              |  |                |                |                |                |
| 12az  | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | H              | F              | F              |
| 12aaq | 11b           | S   | H              | OMe                                                                                  | H              | F              | H              | H              |

## ES 2 335 438 T3

*N-[(S)-1-[1-(2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12g)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 386.186 Da. Calc. 386.186852 Da, dev. -2.2 ppm.

*N-[(S)-1-[1-(2'-Ciano'-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, Hidroclorido (12h)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 381.1714 Da. Calc. 386.171536 Da, dev. -0.4 ppm.

*N-[(S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, (12i)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 356.1774 Da. Calc. 356.176287 Da, dev. 3.1 ppm.

*N-[(S)-1-[1-(5'-Cloro-2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, Hidroclorido (12j)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 420.147 Da. Calc. 420.14788 Da, dev. -2.1 ppm.

*N-[(S)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, Hidroclorido (12k)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 449.1649 Da. Calc. 449.164737 Da, dev. 0.4 ppm.

*N-[(S)-1-[1-(2'-Acetilo-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida, Hidroclorido (12l)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 398.1864 Da. Calc. 398.186852 Da, dev. -1.1 ppm.

*N-[(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12m1)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 400.1658 Da. Calc. 400.166117 Da, dev. -0.8 ppm.

*N-[(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12m2)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 400.167 Da. Calc. 400.166117 Da, dev. 2.2 ppm.

*(R)-1-[1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12n)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 314.1673 Da. Calc. 314.165722 Da, dev. 5 ppm.

*(R)-1-[1-(2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12o)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 344.1748 Da. Calc. 314.176287 Da, dev. -4.3 ppm.

*(R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12p)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 378.1383 Da. Calc. 378.137315 Da, dev. 2.6 ppm.

*N-[3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-metanosulfonamida (12q)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 407.1563 Da. Calc. 407.154172 Da, dev. 5.2 ppm.

*3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo (12r)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 339.1604 Da. Calc. 339.160971 Da, dev. -1.7 ppm.

## ES 2 335 438 T3

*(R)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12s)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 374.1863 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. -1.5 ppm.

5

*(R)-1-[1-(3'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12t)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 362.1684 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 4.2 ppm.

10

*(R)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12u)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 374.1873 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. 1.2 ppm.

15

*(R)-1-[1-(6'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12v)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 362.1686 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 4.8 ppm.

20

*(R)-1-[1-(3'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12x)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 378.1385 Da. Calc. 378.137315 Da, dev. 3.1 ppm.

25

*(R)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12y)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 374.1874 Da. Calc. 374.186852 Da, dev. 1.5 ppm.

30

*(R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12z)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 358.1557 Da. Calc. 358.155552 Da, dev. 0.4 ppm.

35

*(R)-1-[1-(2',3'-Diflúor-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12aa)*

*(R)-1-[1-(4'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ab)*

40

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 362.1675 Da. Calc. 362.166865 Da, dev. 1.8 ppm.

*3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-5-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo (12ac)*

45

*3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-5-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-olo (12ad)*

*(R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ae)*

50

*(R)-1-[1-(2'-Morfolino-4-ilmetilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ag)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 380.1578 Da. Calc. 380.157443 Da, dev. 0.9 ppm.

55

*(R)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ah)*

*(R)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ai)*

60

*(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-3'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12aj)*

*(R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12ak)*

*(R)-1-[1-(2'-Piperazina-1-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12al)*

65

## ES 2 335 438 T3

El compuesto es sintetizado por vía del intermediario N-Boc-piperazina que es, entonces, desprotegido.

*(R)-1-[1-(2',6'-Difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12am)*

*(R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-fluor-5'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12an)*

*3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-amida de ácido carboxílico (12ao)*

*1-[3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona (12ap)*

*(R)-1-[1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina (12aq)*

*(S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina, Hidroclorido (12ar)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 314.1657 Da. Calc. 314.165722 Da, dev. -0.1 ppm.

*(S)-1-[1-(2'-Metóxido-Bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12as)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 344.1778 Da. Calc. 344.176287 Da, dev. 4.4 ppm.

*3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-1-ilo]-bifenilo-2-amida de ácido carboxílico (12at)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 357.1723 Da. Calc. 357.171536 Da, dev. 2.1 ppm.

*3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo, Hidroclorido (12au)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 339.1598 Da. Calc. 339.160971 Da, dev. -3.5 ppm.

*1-[3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona, Hidroclorido (12av)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 356.1768 Da. Calc. 356.176287 Da, dev. 1.4 ppm.

*(S)-1-[1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12ax)*

LC-ESI-HRMS de [M+H]<sup>+</sup> muestra 398.1495 Da. Calc. 398.148021 Da, dev. 3.7 ppm.

*(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina, Hidroclorido (12ay)*

*(S)-1-[1-(2',3'-Difluor-6'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12az)*

*(S)-1-[1-(4'-Fluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aaa)*

*3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo (12aab)*

*3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-olo (12aac)*

*(S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-difluor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aad)*

*(S)-1-[1-(2'-Morfolina-4-ilmetilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aae)*

*(S)-1-[1-(3',5'-Difluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aaf)*

*(S)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aag)*

*(S)-1-[1-(3'-Fluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aah)*

*(S)-1-[1-(6'-Fluor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aai)*

*(S)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aaj)*

## ES 2 335 438 T3

(S)-1-[1-(2'-Cloro-5'-flúor-3'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aak)

(S)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aal)

5 (S)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aam)

(S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aan)

10 (S)-1-[1-(2'-Piperazina-1-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aao)

El compuesto es sintetizado por vía del intermediario N-Boc-piperazina que es entonces desprotegido

15 (S)-1-[1-(2',6'-Diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aap)

(S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-5'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aap)

(S)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzomidazol-5-ilo]-etilamina (12aar)

20 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-trifluórmethyl-bifenilo-2-carbonitrilo (12aas)

3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-4-trifluórmethyl-bifenilo-2-carbonitrilo (12aat)

25 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo (12aau)

3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo (12aav)

N-[(R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12aaw)

30 N-[(R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzimidazol-5-ilo]-etilo]-acetamida (12aax)

3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo (12aay)

35 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo (12aaz)

### Métodos de testado

#### Método de testado 1

40 *Inhibición in vitro de ligazón de <sup>3</sup>H-flunitrazepam (<sup>3</sup>H-FNM)*

El lugar de recepción GABA y la unidad moduladora de benzodiazepina pueden ser etiquetadas selectivamente con <sup>3</sup>H-flunitrazepam.

45

#### Preparación del tejido

50 Las preparaciones se llevan a cabo en el intervalo de 0-4°C, a menos que se indique otra cosa. Se homogeneizó la corteza cerebral de ratas Wistar machos (150-200 grs.) durante 5-10 segundos en 20 ml. de Tris-HCl (30 mM, pH 7.4) usando un homogeneizador Ultra-Turrax. Se centrifugó la suspensión a 27.000 x g durante 15 minutos y se lavó la paleta tres veces con líquido amortiguador (centrifugado a 27.000 x g durante 10 minutos). La paleta lavada se homogeneizó en 20 ml. de líquido amortiguador y se incubó en un baño de agua (37°C) durante 30 minutos para eliminar el GABA endógeno y, entonces, se centrifugó durante 10 minutos a 27.000 x g. La paleta final se re-suspendió en 30 ml de líquido amortiguador y se congeló la preparación y se almacenó a -20°C.

55

#### Ensayo

60 La preparación de la membrana se deshelo y centrifugó a 2°C durante 10 minutos a 27.000 x g. La paleta se lavó dos veces con 20 ml 50 mM de Tris-citrato, pH 7.1 (500 ml de líquido amortiguador por gramo de tejido original), y entonces se usó para ensayos de ligazón. Se añadieron partes alícuotas de 0.5 ml por tejido a 25 µl de solución de testado y 25 µl de <sup>3</sup>H-FNM (concentración final: 1 µM), mezclado e incubado durante 40 minutos a 2°C. Una ligazón no específica se determina por el uso de Clonazepam (concentración final: 1 µM). Después de la incubación, se añaden a las muestras 5 ml. de líquido amortiguador helado y vertido directamente en filtros de fibra de cristal Whatman GF/C, bajo succión, y se lavan inmediatamente con 5 ml. de líquido amortiguador helado. La cantidad de radioactividad en los filtros se determina por cálculo de centelleo líquido convencional. La ligazón específica es ligazón total menos ligazón no específica.

65

## ES 2 335 438 T3

### Resultados

Se debe obtener la inhibición 25-75% de la ligazón específica, antes del cálculo de un IC<sub>50</sub>.

- 5 El valor de testado será dado como IC<sub>50</sub> (la concentración (μM) de la sustancia de testado que inhibe la ligazón específica de <sup>3</sup>H-FNM por 50%):

10 
$$IC_{50} = (\text{concentración de sustancia de testado aplicado, } \mu\text{M}) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

15 Donde

C<sub>o</sub> es ligazón específica en ensayos de control, y

20 C<sub>x</sub> es la ligazón específica en el ensayo de testado

(Los cálculos asumen una cinética de acción de masas normal)-

25 Los resultados de testado de estos experimentos con un número de compuestos de la invención se muestran en la Tabla 1 *supra*.

TABLA 1

30

| Compuesto de Testado | Ligazón in Vitro IC <sub>50</sub> (μM) |
|----------------------|----------------------------------------|
| Compuesto 3a         | 0.073                                  |
| 35 Compuesto 12b     | 0.0067                                 |
| Compuesto 12b        | 0.060                                  |
| 40 Compuesto 12g     | 0.0026                                 |
| Compuesto 12r        | 0.0037                                 |

45

50

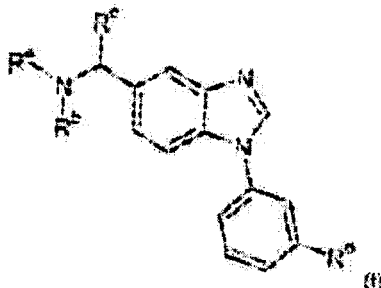
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula general (I):



O un N-óxido de la misma, o cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros,

O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

En el que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$ , cada uno independiente de los otros, representan hidrógeno, alcílico; cicloalcílico, cicloalcilacílico, alcénilo, alcínilo, hidróxido, alcóxido alcoxialcílico, fórmilo, alcilcarbónilo o alcoxialcilcarbónilo;

$R^d$  representa un grupo arilo;

Grupo arilo que es substituido opcionalmente con uno o más sustitutos seleccionados de forma independiente del grupo consistente en:

halo, hidróxido,  $R'R''N$ -,  $R'R''N$ -alcílico,  $R'-SO_2-N(R'')$ -,  $R'-(C=O)$ -,  $R'R''N(C=O)$ -, ciano, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethóxido, alcóxido, cicloalcóxido, alcílico, cicloalcílico, cicloalcilacílico, metilenedióxido, etilenedióxido, alcénilo, alcínilo y  $-(CR'R'')_n-R^c$ ;

en el que  $R'$  y  $R''$ , cada uno independientemente del otro, son hidrógeno o alcílico;

$n$  es 0 ó 1; y

$R^c$  representa un anillo heterocíclico.

Anillo heterocíclico que puede ser opcionalmente substituido con: halo, trifluorometilo, trifluorometóxido, ciano, nitro, alcílico, hidróxido o alcóxido.

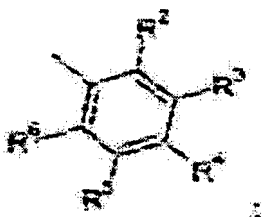
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^a$  representa hidrógeno o alcílido.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que  $R^b$  representa hidrógeno, alcílido o alcilcarbónilo.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, en el que  $R^c$  representa hidrógeno o alcílido.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que  $R^d$  representa fenilo opcionalmente substituido.

6. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que  $R^d$  representa



En el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> cada uno independientemente de los otros, representan hidrógeno, halo, R'-SO<sub>2</sub>-N(R''), R'-(C=O)-, R'R''N(C=O)-, ciano, trifluórometilo, trifluórometóxido, alcílico o alcóxido o (CR'R'')-R<sup>e</sup>.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>d</sup> representa fenilo sustituido con metileno-dióxido.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; 1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-(1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; 1-[1-(4'-Flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(2'-flúor-bifenil-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 1-[1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-acetamida; N-[1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo]-formamida; N-{1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-formamida; N-{(R)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo}-acetamida; N-{(R)1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(R)-1-[1-(5'-cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(R)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(R)-1-[1-(2'-Ciano-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(R)1-[1-(2'-acétilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Ciano-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Ciano-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Metanosulfonilamino-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Acetilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{R)-1-[3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo}-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; (R)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(5'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; N-{3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo}-metanosulfonamida; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; (R)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]etilamina; (R)-1-[1-(3'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(6'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',3'-Diflúor-6'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)1-[1-(4'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-ol; (R)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Morfolina-4-ilmetila-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(3',5'-Diflúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-(1-(6'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-(1-(2'-Cloro-6'-flúor-3'-metil-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (R)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Piperazina-1-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2',6'-Diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (R)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-5'-metil-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carboxílico ácido amida; 1-[3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona; (R)-1-(1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-(1-Bifenilo-3-ilo-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carboxílico ácido amida; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-carbonitrilo; 1-[3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-bifenilo-2-ilo]-etanona; (S)-1-[1-(2'-Trifluorometóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-4-ilo-fenilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',3'-Diflúor-6'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(4'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-6-cloro-bifenilo-3-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-cloro-bifenilo-2-ol; (S)-1-[1-(3'-Cloro-2',6'-diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Morfolino-4-ilmetilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-(1-(3',5'-Diflúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo)-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(3'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(6'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(6'-Cloro-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-3'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',4'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',3'-Dimetóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Dicloro-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Piperazina-1-ilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2',6'-Diflúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(2'-Cloro-6'-flúor-5'-metilo-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; (S)-1-[1-(5'-Flúor-2'-metóxido-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilamina; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-4-trifluorometilo-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-4-trifluorometilo-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]-3-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; N-{(R)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; N-{(S)-1-[1-(2'-Ciano-4'-flúor-bifenilo-3-ilo)-1H-benzoimidazol-5-ilo]-etilo}-acetamida; 3'-[5-((R)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-

## ES 2 335 438 T3

1-ilo]-4-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; 3'-[5-((S)-1-Amino-etilo)-benzoimidazol-1-ilo]4-flúor-bifenilo-2-carbonitrilo; o un N-óxido de aquellos, cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de aquellos.

- 5        9. Una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o de un N-óxido de las mismas, de cualquiera de sus isómeros o de cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10       10. El uso del compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o de un N-óxido de las mismas, de cualquiera de sus isómeros o de cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento.
- 15       11. El uso, de conformidad con la reivindicación 10, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad, de un trastorno o de una afección de un mamífero, incluyendo un humano, siendo tal enfermedad, trastorno o afección sensible a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> del sistema nervioso central.
- 20       12. El uso, de conformidad con la reivindicación 11, siendo la enfermedad, trastorno o afección los trastornos de ansiedad, trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de pánico, fobia animal y otras fobias incluyendo fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de ansiedad generalizado o inducido por el consumo de sustancias; trastornos de estrés, incluido el postraumático o el trastorno de estrés agudo; trastornos del sueño; trastorno de la memoria; neurosis; trastornos convulsivos, epilepsia, ataques, convulsiones, convulsiones febriles en niños, migraña, trastornos del humor, trastornos depresivos o bipolares, depresión, trastorno depresivo mayor de un único episodio o recurrente, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II, trastorno 25        ciclotímico, trastornos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia, neurodegeneración derivada de isquemia cerebral, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor y nocicepción, dolor neuropático, émesis, émesis anticipatoria, retardada y aguda, émesis particular inducida por cromoterapia o radiación, mareo, náusea post-operativa y vómito, trastornos de la alimentación, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome premenstrual, neuralgia, neuralgia trigeminal, espasmo muscular, espasticidad, por ejemplo, en pacientes parapléjicos, los efectos de abuso o dependencia 30        de sustancias, desintoxicación alcohólica, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, ictus, trauma craneal, zumbido, trastornos del ritmo circadiano, por ejemplo, en personas sufriendo los efectos del *jet lag* o del cambio de turno de trabajo.
- 35       13. Un compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un N-óxido de las mismas, de cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso como medicamento.
- 40       14. Un compuesto químico de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un N-óxido de las mismas, de cualquiera de sus isómeros o cualquier mezcla de sus isómeros, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno o afección de un mamífero incluyendo un humano, siendo tal enfermedad, trastorno o afección sensible a la modulación del complejo receptor GABA<sub>A</sub> del sistema nervioso central.

45

50

55

60

65