(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 338 590**

(51) Int. Cl.:
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06813938 .5**
(96) Fecha de presentación : **28.08.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1924572**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

(54) Título: **Procedimiento regioselectivo de preparación de benzoimidazol tiofenos.**

(30) Prioridad: **06.09.2005 US 714301 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2010

(73) Titular/es: **GlaxoSmithKline L.L.C.**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

(72) Inventor/es: **Hornberger, Keith;**
Cheung, Mui;
Pobanz, Mark, Andrew;
Emmitte, Kyle, Allen;
Kuntz, Kevin, Wayne y
Badiang, Jennifer, Gabriel

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

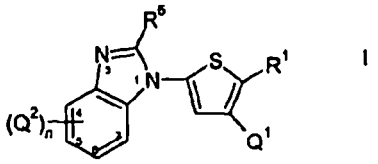
Procedimiento regioselectivo de preparación de benzoimidazol tiofenos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar compuestos de benzoimidazol tiofeno. Los compuestos de benzoimidazol tiofeno que pueden prepararse usando los procedimientos de la presente invención se describen en la Solicitud PCT WO 2004/014899, presentada el 4 de agosto de 2003, para GlaxoSmithKline, junto con formulaciones farmacéuticas que los contienen, usos terapéuticos de los mismos y otros procedimientos para su preparación.

Breve sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I):



I

en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)$-Ph, $-C(O)N(R^7)-R^2$-Ph, $-C(O)N(R^7)\ C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R^2-OR^7$, $-R^2$-O-C (O)R^7, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)$-Ph, $-C(S)N(R^7)-R^2$-Ph, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)$-Ph, $-C(=NR^7)N(R^8)-R^2$-Ph, $-R^2-NR^7R^8$, -CN, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)$-Ph, $-N(R^7)-R^2$-Ph, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, $-N(alquilo)_2$, -CN y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, oxo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, $-N(alquilo)_2$, -CN y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1 y al menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada Q^2 es igual o diferente y es independientemente un grupo de fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$

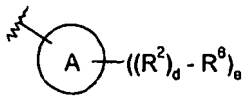
o dos grupos Q^2 adyacentes se seleccionan entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

aa, bb y cc son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

cada Y^1 e Y^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-, $-S(O)_f$-, $-N(R^7)$-, -C(O)-, -OC(O)-, $-CO_2$-, $-C(O)N(R^7)$-, $-C(O)N(R^7)S(O)_2$-, $-OC(O)N(R^7)$-, $-OS(O)_2$-, $-S(O)_2N(R^7)$-, $-S(O)_2N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)S(O)_2$-, $-N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)CO_2$- y $-N(R^7)C(O)N(R^7)$-;

cada R^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileno, alquenileno y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es igual o diferente cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN, $-N_3$ y un grupo de fórmula (ii):



ii

en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

cada d es 0 ó 1;

cada e es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-CH(OH)-R^2-OH$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2-R_2-Ph$, $-CO_2-R^2-Het$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^7$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)$ NR^7R^8, $-CR^7=N-OR^8$, =O, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, -OC(O)Ph, -OC(O)Het, $-OC(O)NR^7R^8$, $-O-R^2-S(O)_2R^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2Ph$, $-S(O)_2Het$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-CO_2R^8$, $-N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-N(R^7)-R^2-C(O)$ NR^7R^8, $-N(R^7)C(O)Ph$, $-N(R^7)C(O)Het$, $-N(R^7)Ph$, $-N(R^7)Het$, $-N(R^7)C(O)NR^7-R^2-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)N$ $(R^7)Ph$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)Het$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-R^2-Het$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-S(O)^2R^8$, $-NO_2$, -CN y $-N_3$;

donde, cuando Q^1 se define de manera que b es 1 y c es 0, R^3 no es halo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN o $-N_3$;

donde, cuando Q^2 se define de manera que bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2-NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN o$-N_3$;

R^5 se selecciona de H.

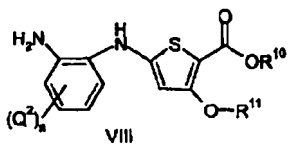
f es 0, 1 ó 2; y

cada R^7 y cada R^8 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

o una sal solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con el primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) anterior o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a) ciclar un compuesto de fórmula (VIII):



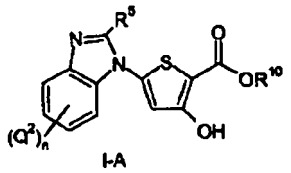
VIII

en la que

R^{10} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados; y

R^{11} es H o un grupo protector de triisopropilsililo;

y opcionalmente retirar el grupo protector de triisopropilsililo para preparar un compuesto de fórmula (I-A):

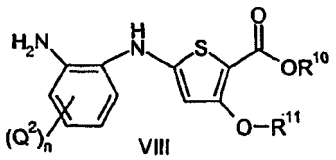


I-A

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-A) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

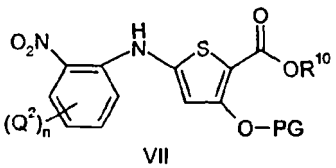
c) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con un segundo aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII):



VIII

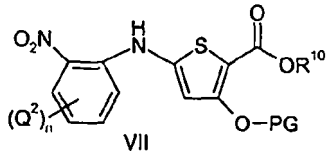
en la que todas todas las variables son como se han definido anteriormente, que comprende reducir un compuesto de fórmula (VII):



VII

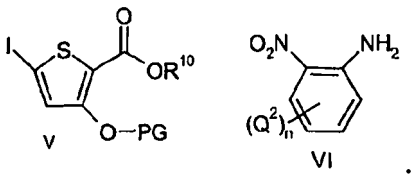
en la que PG es un grupo protector de triisopropilsililo.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII):



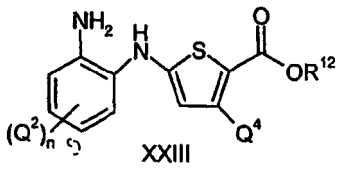
VII

en la que todas las variables son como se han definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):



V VI .

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) anterior en la que n es 1, 2 ó 3 y todas las demás variables son como se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. El procedimiento comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXIII):



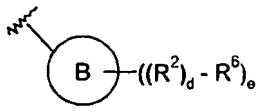
XXIII

en la que:

Q^4 es un grupo de fórmula -O-$(R^2)_c$-R^{3a}, -O-Si(alquilo)$_3$ o -O-$(R^2)_c$-Si(alquilo)$_3$;

en la que c es 1; y

R^{3a} es un grupo de fórmula (iii):

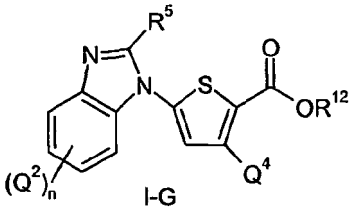


iii

en la que el Anillo B es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R^{12} es metilo;

para preparar un compuesto de fórmula (I-G):

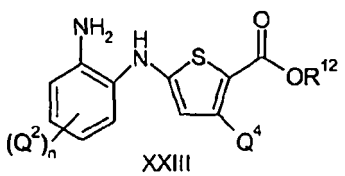


I-G

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

c) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

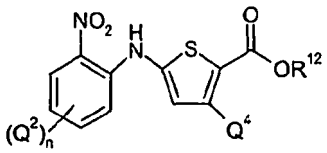
De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XXIII):



XXIII

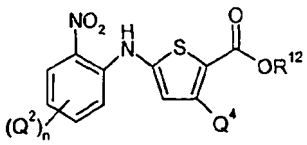
en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con un sexto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXIII) anterior. El procedimiento comprende reducing un compuesto de fórmula (XXII):



XXII

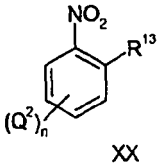
De acuerdo con un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XXII):



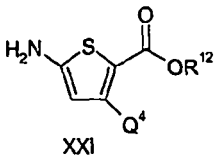
XXII

en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

De acuerdo con un octavo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (XXII) anterior. El procedimiento comprende acoplar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI):



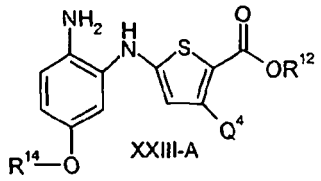
XX



XXI

en la que R^{13} es haluro o es O-triflato.

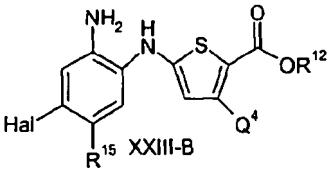
De acuerdo con un noveno aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) anterior en la que n es 1, 2 ó 3 y todas las demás variables son como se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. El procedimiento comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXIII-A):



XXIII-A

en la que R^{14} es un grupo protector de fenol adecuado.

De acuerdo con un décimo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) anterior, en la que n es 1, 2 ó 3 y todas las demás variables son como se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, El procedimiento comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXIII-B):



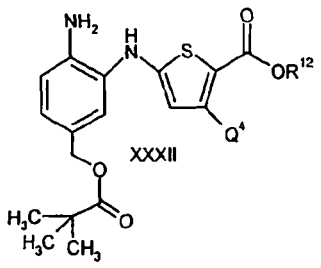
XXIII-B

en la que

Hal es Cl, Br o I; y

R^{15} es H o -O-R^{14}.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que n es 1, 2 ó 3 y todas las demás variables son como se han definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. El procedimiento comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXXII):



XXXII

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de fórmula (I)" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. De forma análoga, con respecto a intermedios aislables tales como, por ejemplo, compuestos de fórmula (III) y (VIII), la expresión "un compuesto de fórmula *(número)"* significa un compuesto que tiene esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

Como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" (y "alquileno") se refieren a cadenas hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, isobutilo, isopropilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de "alquileno" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, butileno y isobutileno. "Alquilo" también incluye alquilo sustituido. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno. Por lo tanto, el término "alquilo" incluye trifluorometilo y trifluoroetilo, entre otros alquilos halogenados.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a cadenas hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y la menos uno y hasta tres dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de "alquenilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo. "Alquenilo" también incluye alquenilo sustituido. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a cadenas hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y al menos uno y hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de "alquinilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, etinilo y propinilo. "Alquinilo" también incluye alquinilo sustituido. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico, no aromático, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y ningún doble enlace carbono-carbono. "Cicloalquilo" incluye, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. "Cicloalquilo" también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-3} (incluyendo haloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, -O-alquilo C_{1-3}, $-NH_2$, -NH(alquil C_{1-3})-N (alquilo $C_{1-3})_2$, -CN y $-N_3$. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquilo C_{3-6} sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere a un anillo carbocíclico, monocíclico, no aromático, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. "Cicloalquenilo" incluye, a modo de ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. "Cicloalquenilo" también incluye cicloalquenilo sustituido. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por halo, alquilo C_{1-3} (incluyendo haloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, -O-alquilo C_{1-3}, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-3}); -N(alquilo C_{1-3}); -CN y $-N_3$.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “oxo”, como se usa en el presente documento, se refiere al grupo =O unido directamente a un átomo de carbono de un anillo hidrocarbonado (es decir, un anillo cicloalquenilo, arilo, heterociclo o heteroarilo) así como -N-óxidos, sulfonas y sulfóxidos en los que N o S son átomos de un anillo heterocíclico o heteroarilo.

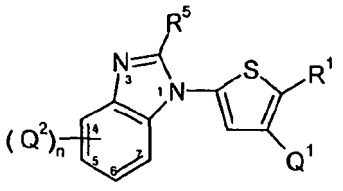
El término “arilo” se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 13 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular de acuerdo con la invención es fenilo.

Las expresiones “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a grupos monocíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, y a grupos bicíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, que tienen el número especificado de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos). Los ejemplos de grupos heterocíclicos particular incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, tetrahidropirano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a grupos monocílicos aromáticos y a grupos bicíclicos condensados en los que al menos un anillo es aromático, que tienen el número especificado de miembros y que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos). Los ejemplos de grupos heteroarilo particular incluyen, pero sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol e indazol. El término “miembros” (y ariantes del mismo, por ejemplo, “membrado”) en el contexto de los grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere a los átomos totales, carbono heteroátomos heteroátomos N, O y/o S, que forman el anillo. Por lo tanto, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros es piridina.

Como se usa en el presente documento, el término “opcionalmente” significa que el hecho o hechos que se describen después pueden suceder o no, e incluye tanto hechos que se producen como hechos que no se producen.

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I):



I

en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)$-Ph, $-C(O)N(R^7)-R^2$-Ph, $-C(O)N(R^7)\ C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R^2-OR^7$, $-R^2$-O-C $(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)$-Ph, $-C(S)N(R^7)-R^2$-Ph, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)$-Ph, $-C(=NR^7)N(R^8)-R^2$-Ph, $-R^2-NR^7R^8$, -CN, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)$-Ph, $-N(R^7)-R^2$-Ph, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, $-N(alquilo)_2$, -CN y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, oxo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, $-N(alquilo)_2$, -CN y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1 y al menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada Q^2 es igual o diferente y es independientemente un grupo de fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$

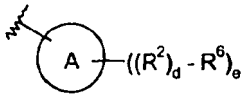
o dos grupos adyacentes Q^2 se seleccionan entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

aa, bb y cc son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

cada Y^1 e Y^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-, $-S(O)_f$-, $-N(R^7)$-, -C(O)-, -OC(O)-, $-CO_2$-, $-C(O)N(R^7)$-, $-C(O)N(R^7)S(O)_2$-, $-OC(O)N(R^7)$-, $-OS(O)_2$-, $-S(O)_2N(R^7)$-, $-S(O)_2N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)S(O)_2$-, $-N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)CO_2$- y $-N(R^7)C(O)N(R^7)$-;

cada R^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileno, alquenileno y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es igual o diferente cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN, $-N_3$ y un grupo de fórmula (ii):



ii

en la que:

el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

cada d es 0 ó 1;

cada e es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-CH(OH)-R^2-OH$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2-R_2-Ph$, $-CO_2-R^2-Het$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^7$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^8$, =O, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, -OC(O)Ph, -OC(O)Het, $-OC(O)NR^7R^8$, $-O-R^2-S(O)_2R^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2Ph$, $-S(O)_2Het$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-CO_2R^8$, $-N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-N(R^7)-R^2-C(O)NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)Ph$, $-N(R^7)C(O)Het$, $-N(R^7)Ph$, $-N(R^7)Het$, $-N(R^7)C(O)NR^7-R^2-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)Ph$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)Het$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-R^2-Het$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN y $-N_3$;

R^5 es H,

f es 0, 1 ó 2; y

cada R^7 y cada R^8 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

y sales solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-R^2-OR^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, -CN, y Het, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, Het y $-C(O)NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$ y $-C(O)NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R^1 se selecciona entre el grupo constituido por $-CO_2R^7$ y $-C(O)NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, R^1 es $-CO_2R^7$. En una realización, R^1 es $-C(O)NR^7R^8$.

Los ejemplos específicos de grupos que definen R^1 incluyen, pero sin limitación, -C(O)H, $-C(O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquil)(alquilo), -C(O)NH(Et-OH), -C(O)NH(bencilo), -C(O)NH(fenilo), $-CH_2OH$, $-C(S)\ NH_2$, -CN, y -tetrazol, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R^1 se selecciona entre el grupo constituido por-CO_2H y $-C(O)NH_2$.

Q^1 se define como un grupo de fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$.

En la fórmula anterior, a, b y c son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1.

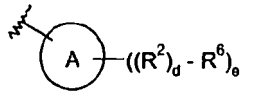
En una realización, Q^1 se define de forma que a es 0. En la realización en la que a es 1 y por lo tanto el grupo $(R^2)_a$ está presente, R^2 es típicamente alquileno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una realización particular, Q^1 se define de forma que a es 1 y $(R^2)_a$ es alquileno C_{1-3}.

En una realización, Q^1 en los compuestos de fórmula (I) se define de forma que b es 1; por lo tanto Y^1 está presente. En una de estas realizaciones, Y^1 se selecciona entre -O-, $-S(O)_r$, $-N(R^7)$-, -C(O)-, -OC(O)-, $-CO_2$-, -C(O) $N(R^7)$-, $-C(O)N(R^7)S(O)_2$-, -OC(O) $N(R^7)$-, $-OS(O)_2$-, $-S(O)_2N(R^7)$-, $-S(O)_2N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)S(O)_2$-, $-N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)CO_2$- y $-N(R^7)C(O)N(R^7)$-. En una realización particular, Y^1 se selecciona entre -O-, $-N(R^7)$-, -C(O)-, -OC (O)-, $-C(O)N(R^7)$-, $-OS(O)_2$-, $-S(O)_2N(R^7)$-, $-N(R^7)S(O)_2$- y $-N(R^7)C(O)$-, o cualquier subconjunto de los mismos. En otra realización particular, Y^1 se selecciona entre -O-, $-N(R^7)$-, -C(O)-, $-OS(O)_2$-, $-N(R^7)S(O)_2$- y $-N(R^7)C(O)$-, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, b es 1 e Y^1 es -O-, $-N(R^7)$-, -C(O)- o $-OS(O)_2$-, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, b es 1 e Y^1 es -O-. En otra realización particular, b es 1 e Y^1 es $-N(R^7)$- (y en una realización R^7 es H o alquilo, más particularmente H). En otra realización particular, b es 1 e Y^1 es -C(O)-. En otra realización particular, b es 1 e Y^1 es $-OS(O)_2$-.

La variable c en la fórmula Q^1 puede ser 0 ó 1. En una realización, c es 1. En una de estas realizaciones, $(R^2)_c$ es alquileno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una realización particular, Q^1 se define de forma que c es 1 y $(R^2)_c$ es alquileno C_{1-3}.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que incluyen una sustitución en la posición indnicada por Q^1; por lo tanto, cuando a, b y c son todos 0, entonces R^3 no es H. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se definen de forma que al menos uno de a o b es 1. En una realización particular, Q^1 se define de forma que b y c son los dos 1. En una realización particular, Q^1 se define de forma que a es 0 y b y c son los dos 1.

De forma coherente con la definición de b, Y^1 y c, el grupo R^3 puede seleccionarse enter el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)$ NR^7R^8, $-CR^7$=N-OR^7, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN, $-N_3$ y un grupo de fórmula (ii):



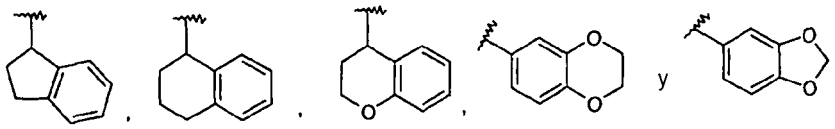
ii

En una realización particular, R^3 es un grupo de fórmula (ii).



en la fórmula (ii) se denomina en el presente documento como “Anillo A”. El Anillo A se selecciona entre cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En Q^1, el Anillo A puede estar unido a R^2, Y^1 (cuando c es 0) o el anillo de tiofeno (cuando a, b y c son 0) a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado. En una realización, Q^1 se define de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización, Q^1 se define de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, Q^1 se define de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre arilo y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una realización, Q^1 se define de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, tiazol, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, benzofurano, benzoimidazol, piridilo y

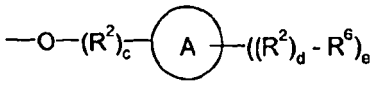


o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, el Anillo A se selecciona entre fenilo, tiofeno, tiazol y piridilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, el Anillo A es fenilo. En una realización particular, el Anillo A es piridilo.

Los ejemplos particulares más específicos de grupos que definen Q^1 en los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo constituido por:

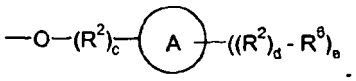
-OH

y

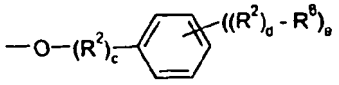


o cualquier subconjunto de los mismos.

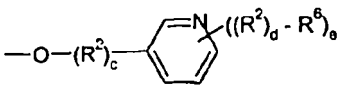
Un grupo particular que define Q^1 es



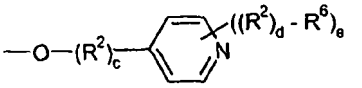
En una realización particular, Q^1 es



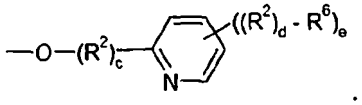
En una realización particular, Q^1 es



En una realización particular, Q^1 es



En una realización particular, Q^1 es



En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y d es 0 ó 1. En una realización particular, en la que R^3 es un grupo de fórmula (ii) y d es 1, R^2 es alquileno C_{1-3}. En una realización, d es 0.

En una realización, en la que los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii), e es 0, 1, 2 ó 3. En una realización particular, e es 0 ó 1. En una realización, e es 1. En una realización, e es 2.

En una realización, en la que los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^3 es un grupo de fórmula (ii), cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, Ph, Het, -CH(OH)-R^2-OH, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, =O, -OR^7, -S(O)$_fR^7$, -S(O)$_2NR^7R^8$, -SO_2Ph, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)CO_2R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN y -N_3, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R^3 es un grupo de fórmula (ii) y cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido porhalo,-OR^7, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)CO_2R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2 y -N_3 o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R^3 es un grupo de fórmula (ii) y cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, -OR^7, -NR^7R^8 y -NO_2, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, R^3 es un grupo de fórmula (ii) y cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halo, -OR^7 y -NO_2, o cualquier subconjunto de los mismos.

Más específicamente, en una realización en la que R^3 es un grupo de fórmula (ii), cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por F, Cl, Br, I, metilo, trifluorometilo, O-metilo, O-difluorometilo, O-trifluorometilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-ciclopropil-NH_2, -NH(alquilo), -N(alquil)alquilo, -NH(ciclopropilo), -NHSO_2-metilo, -NO_2, y -N_3, o cualquier subconjunto de los mismos.

En una realización, Q^1 se define de tal forma que cuando b es 1 y c es 0, R^3 no es halo, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, -CO_2R^7, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^7, -OR^7, -S(O)$_fR^7$, -S(O)$_2NR^7R^8$, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN o -N_3.

En una realización, n es 1 ó 2, o cualquier subconjunto de los mismos.

Cada Q^2 es igual o diferente y es independientemente un grupo de fórmula -$(R^2)_{aa}$-$(Y^2)_{bb}$-$(R^2)_{cc}$-R^4.Q^2 puede unirse a una cualquiera de las posiciones C-4, C-5, C-6 y C-7 del anillo de benzoimidazol (tal como se numera en la fórmula (I)). En una realización, n es 1 y Q^2 es a C-5. En una realización, n es 1 y Q^2 está en C-6. En una realización, n es 2 y un grupo Q^2 está unido a cada una de las posiciones C-5 y C-6 del benzoimidazol.

En la fórmula anterior, aa, bb y cc son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1.

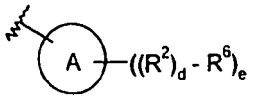
En una realización, aa es 0; por lo tanto, el grupo $(R^2)_{aa}$ no está presente. En la realización en la que aa es 1, $(R^2)_{aa}$ es típicamente alquileno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una realización particular, Q^2 se define de forma que aa es 1 y $(R^2)_{aa}$ es alquileno C_{1-3}.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que bb es 0. En otra realización, Q^2 en los compuestos de fórmula (I) se define de manera que bb es 1; por lo tanto Y^2 está presente. En una de estas realizaciones, Y^2 se selecciona entre -O-, -S(O)$_r$-, -N(R^7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO_2-, -C(O)N(R^7)-, -C(O)N(R^7)S(O)$_2$-, -OC(O)N(R^7)-, -OS(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R^7)-, -S(O)$_2$N(R^7)C(O)-, -N(R^7)S(O)$_2$-, -N(R^7)C(O)-, -N(R^7)CO_2- y -N(R^7)C(O)N(R^7)-. En una realización particular, bb es 1 e Y^2 se selecciona entre -O-, -S(O)$_f$-, -N(R^7)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO_2-, -C(O)N(R^7)-, -OS(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R^7)-, -N(R^7)S(O)$_2$-, -N(R^7)C(O)-, -N(R^7)CO_2- y -N(R^7)C(O)N(R^7)-, o cualquier subconjunto de los mismos. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 se selecciona entre -O-, -S(O)$_f$-, -N(R^7)-, -C(O)-, -CO_2-, -C

(O)N(R^7)-, -$S(O)_2$N(R^7)-, -N(R^7)$S(O)_2$-, -N(R^7)C(O)-, -N(R^7)CO_2- y -N(R^7)C(O)N(R^7)-, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, bb es 1 e Y^2 se selecciona entre -O-, -$S(O)_f$-, -N(R^7)-, -CO-, -C(O)N(R^7)-, -$S(O)_2$N(R^7)-, -N(R^7)$S(O)_2$- y -N(R^7)C(O)-, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, Q^2 se define de forma que bb es 1 e Y^2 es -O-. En una realización particular, Q^2 se define de forma que bb es 1 e Y^2 es -$S(O)_f$-, más particularmente de forma que f es 2. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 es -N(R^7)- y R^7 es H o alquilo, más particularmente H. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 es -CO-. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 es -C(O)N(R^7)-. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 es -N(R^7)C(O)-. En otra realización particular, bb es 1 e Y^2 es -SO_2N(R^7)-.

La variable cc en la fórmula Q^2 puede ser 0 ó 1. En una realización, cc es 1. En una de estas realizaciones $(R^2)_{cc}$ es alquileno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una realización particular, Q^2 se define de forma que cc es 1 y $(R^2)_{cc}$ es alquileno C_{1-3}.

De forma coherente con la definición de bb, Y^2 y cc, el grupo R^4 puede seleccionarse entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, -CO_2R^7, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^7, -OR^7, -$S(O)_fR^7$, -$S(O)_2$NR^7R^8, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)$S(O)_2R^8$, -NO_2, -CN, -N_3 y un grupo de fórmula (ii):



ii

.

En una realización, R^4 en la definición de Q^2 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)NR^7R^8, -OR^7, -$S(O)_fR^7$, -$S(O)_2$NR^7R^8, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)$S(O)_2R^8$, -NO_2, -CN, -N_3 y un grupo de fórmula (ii), o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, R^4 se selecciona entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, -OR^7, -$S(O)_fR^7$, -$S(O)_2$NR^7R^8, -NR^7R^8, y un grupo de fórmula (ii), o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, R^4 se selecciona entre H, halo, alquilo, -OR^7, -NR^7R^8, y un grupo de fórmula (ii), o cualquier subconjunto de los mismos.

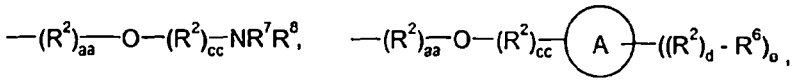
En una realización particular, R^4 es un grupo de fórmula (ii). En la realización en la que R^4 es un grupo de fórmula (ii), el Anillo A se selecciona entre cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización, en la que R^4 es un grupo de fórmula (ii), el Anillo A se selecciona entre cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. In Q^2, el Anillo A puede estar unido al R^2, Y^2 (cuando cc es 0) o al benzoimidazol (cuando aa, bb y cc son 0) a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado. En una realización, Q^2 se define de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, Q^2 se define de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre arilo y 5-10 miembros heterociclo que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

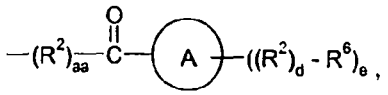
En una realización, Q^2 se define de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo, oxetano, oxazol, pirazol, tiazol, morfolina, piperidina, piperazina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, triazol, tetrazol, pirimidina, imidazolidinona, benzofurano, benzodioxolano, benzoimidazol, indazol, hexahidroazepina, hexahidrodiazepina, y piridilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, Q^2 se define de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona entre morfolina, piperidina, piperazina, fenilo, pirrolidinona, imidazolidinona, piridilo, pirazol, pirimidina, hexahidroazepina, hexahidrodiazepina y pirrolidina, o cualquier subconjunto de los mismos.

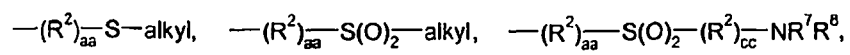
Más específicamente, en una realización, cada R^4 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, F, Cl, Br, I, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, etenilo, propenilo, acetileno, O-metilo, O-trifluorometilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-ciclopropilo, -SO_2-metilo, -SO_2NH_2, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, -NH(ciclopropilo), -NHC(O)-metilo, -NHC(O)NH_2, -NHSO_2-metilo, morfolina, piperidina, piperazina, fenilo, pirrolidinona, imidazolidinona, piridilo, pirazol, pirimidina, hexahidroazepina, hexahidrodiazepina y pirrolidina, o cualquier subconjunto de los mismos.

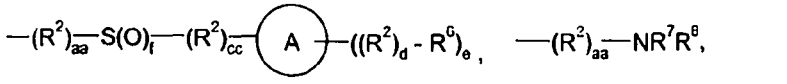
Los ejemplos particulares más específicos de grupos que definen Q^2 en los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre el grupo constituido por:

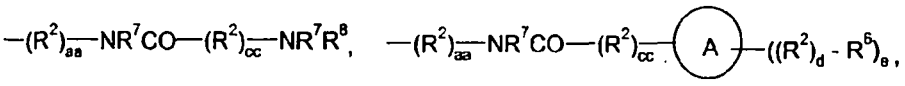
halo, alquilo (por ejemplo, $-CF_3$), -OH, -O-alquilo,



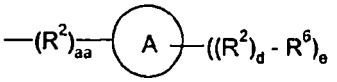




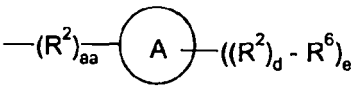




y



En una realización, Q^2 es -O-alquilo. En una realización particular, Q^2 es halo. En una realización particular, Q^2 es



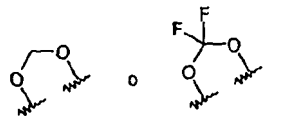
En una realización, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y d es 0 ó 1. En una realización particular, en la que R^4 es un grupo de fórmula (ii) y d es 1, R^2 es alquileno C_{1-3}. En una realización, d es 0.

En una realización, en la que los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii), y e es 0, 1, 2 ó 3. En una realización particular, e es 0 ó 1. En una realización, e es 0. En una realización, e es 1. En una realización, e es 2.

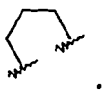
En una realización, en la que los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que R^4 es un grupo de fórmula (ii), cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, Het, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, =O-OR^7, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$ y $-N(R^7)S(O)_2R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, =O, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$ y $-NR^7R^8$, o cualquier subconjunto de los mismos.

Más específicamente, en una realización, cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, pirimidilo, -C(O)-alquilo, $-CO_2$-alquilo, $-C(O)NH_2$, acetileno, oxo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-ciclopropilo, $-SO_2$-metilo, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, -NH(alquilo), -N(alquil)alquilo, -NH(ciclopropilo) y $-NHSO_2$-metilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

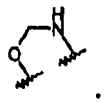
En otra realización de la presente invención, dos grupos Q^2 adyacentes se seleccionan entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Por "dos grupos Q^2 adyacentes" se entiende que dos grupos Q^2 están unidos a átomos de carbono adyacentes (por ejemplo, C-5 y C-6). Por ejemplo, en una realización, dos grupos Q^2 adyacentes son $-OR^7$ y junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo heterocíclico tal como:



En otra realización, dos grupos Q^2 adyacentes son alquilo y junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo tal como:



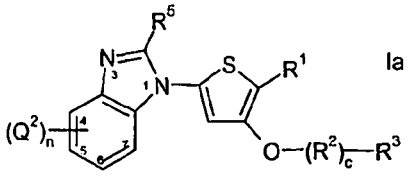
En otra realización, dos grupos Q^2 adyacentes se definen como $-OR^7$ y $-NR^7R^8$ respectivamente y junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo heterocíclico tal como:



A partir de estos ejemplos, pueden establecerse fácilmente realizaciones adicionales por los expertos en la materia. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se definen de forma que, cuando n es 2, dos grupos Q^2 adyacentes junto con los átomos a los que están unidos no formen un cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En una realización, Q^2 se define de tal forma que cuando bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$-NO_2, -CN o $-N_3$;

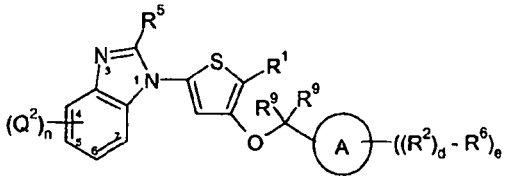
Los procedimientos de la presente invención son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ia):



Ia

en la que todas las variables son como se han definido anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

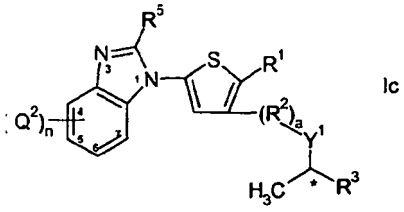
En una realización, el procedimiento de la presente invención son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ib):



Ib

en la que cada R^9 es igual o diferente y se selecciona entre H, halo y alquilo; y todas las demás variables son como se han definido anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, el procedimiento de la presente invención son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ic):



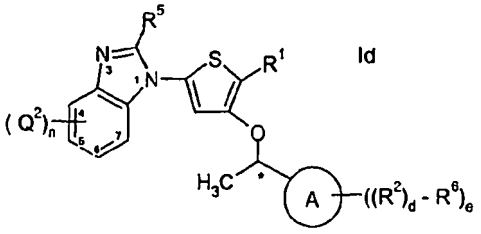
Ic

en la que:

indica un carbono quiral y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En una realización particular, la estereoquímica del carbono qural es R.

En una realización particularmente preferida, el procedimiento de la presente invención son útiles para preparar compuestos de fórmula (Id):



Id

en la que:

indica a chiral carbon y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En una realización particular, la estereoquímica del carbono qural es R.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento.

Los compuestos específicos de fórmula (I) que pueden sintetizarse usando el procedimiento de la presente invención se describen en la sección de Ejemplos más adelante.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables así como sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de acidos adecuadas incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclóric, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónic, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico hy-droxinaftoic, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares.

Otros ácidos tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Los disolventes, a modo de ejemplo, incluyen agua, metanol, etanol o ácido acético.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

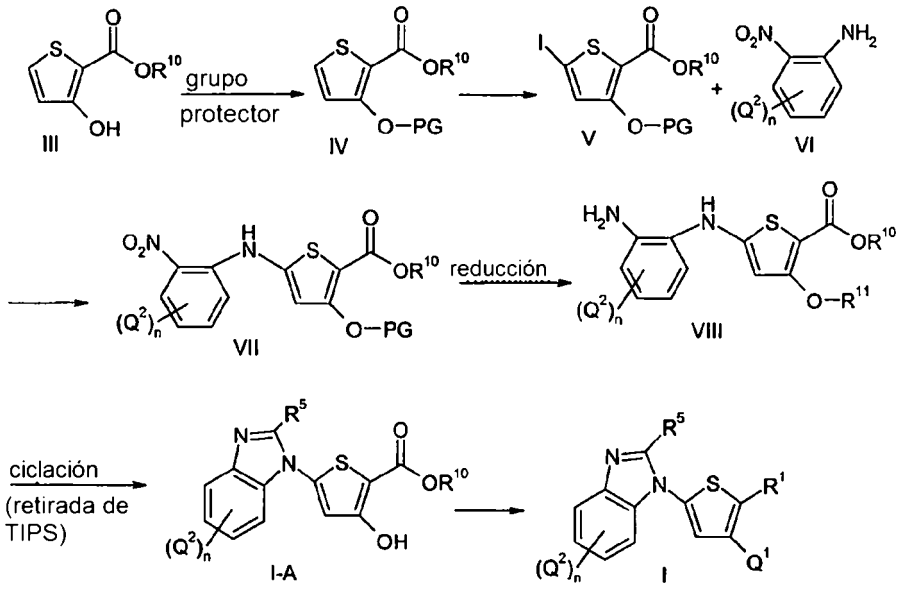
Como será evidente para los expertos en la materia, en el procedimiento que se describe más adelante para la preparación de compuestos de fórmula (I), algunos intermedios pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del compuesto. Esos términos se aplican a cualquier intermedio empleado en el procedimiento de preparación d compuestos de fórmula (I) que tenga los mismos significados que se han indicado anteriormente con respecto a compuestos de fórmula (I). Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de estos intermedios se conocen en la técnica y son análogos al procedimiento para preparar sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los compuestos de fórmula (I).

En la publicación PCT Nº WO04/014899, publicada el 19 de febrero de 2004 para GlaxoSmithKline se describen composiciones farmacéuticas y usos terapéuticos para los compuestos de fórmula (I).

Ventajosamente, el procedimiento de la presente invención permite la síntesis regioselectiva de un compuesto de fórmula (I). Los procedimientos sintéticos anteriores producían con frecuencia mezclas de regioisómeros que requerían una separación adicional. Los procedimientos de la presente invención producen el regioisómero deseado por una ruta más directa y eficaz, utilizando menos recursos y alcanzando un mejor rendimiento. Un procedimiento más eficaz presenta ventajas evidentes para la producción a gran escala de lotes de tamaño comercial.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse convenientemente por el procedimiento de síntesis regioselectiva indicado en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



en el que:

R^{10} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados;

PG es un grupo protector de triisopropilsililo (TIPS);

R^{11} es H o un grupo protector de triisopropilsililo;

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula (I-A) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo usando técnicas que se describen más adelante en el presente documento y las que son convencionales en la técnica.

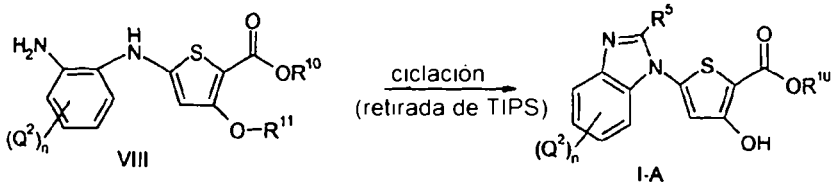
En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (habíendose definido anteriormente todas las fórmulas y todas las variables) comprende las etapas de:

a) ciclar un compuesto de fórmula (VIII) y opcionalmente retirar el grupo protector de triisopropilsililo para preparar un compuesto de fórmula (I-A);

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-A) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

c) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula (VIII) con un agente de ciclación adecuado y opcionalmente retirada del grupo protector de triisopropilsililo para preparar un compuesto de fórmula (I-A).

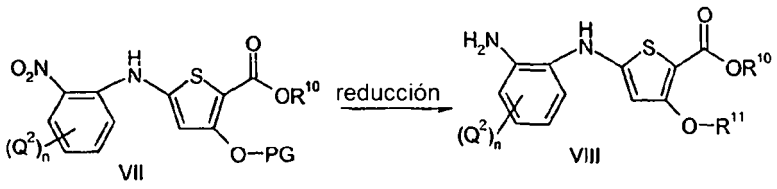


donde todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los agentes de ciclación adecuados serán evidentes para los expertos en la materia de la síntesis orgánica e incluyen, por ejemplo, ortoformiato de trietilo u ortoformiato de trimetilo, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido tal como, por ejemplo, *p*-toluenosulfonato de piridinio. En una realización, el agente de ciclación es ortoformiato de trietilo. Convenientemente, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con el agente de ciclación puede realizarse en forma pura, a una temperatura de aproximadamente 25ºC a aproximadamente 100ºC. En una realización la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 90ºC-95ºC.

En la realización en la que R^{11} del compuesto (VIII) es un grupo protector de triisopropilsililo, la etapa de ciclación se sigue de retirada del grupo protector de triisopropilsililo, para preparar un compuesto de fórmula (I-A) (no se requiere la retirada del grupo protector de triisopropilsililo cuando R^{11} es H). El grupo triisopropilsililo puede retirarse usando técnicas convencionales para la retirada de este grupo protector. Véase, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

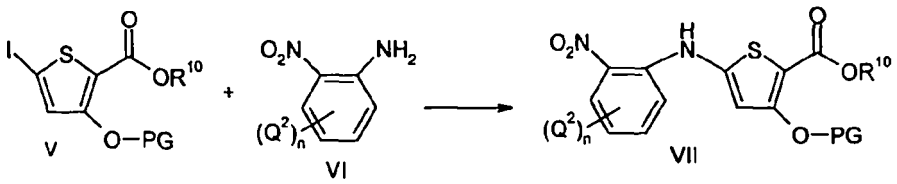
El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (VII).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La etapa de reducción de un compuesto de fórmula (VII) puede realizarse usando técnicas de reducción convencionales adecuadas para estos compuestos. En particular, la reducción puede realizarse usando condiciones tales como paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a presión elevada. Los disolventes inertes adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol, metanol y acetato de etilo. La reducción de un compuesto de fórmula (VII) produce tanto un compuesto de fórmula (VIII) en la que R^{11} es H como un compuesto de fórmula (VIII) en la que R^{11} es TIPS en diferentes cantidades. Si se desea, el grupo protector de TIPS del compuesto de fórmula (VIII) puede retirarse en esta etapa. La retirada del grupo TIPS puede realizarse como se ha descrito anteriormente y elimina la necesidad de retirar el grupo protector después de la ciclación del compuesto de fórmula (VIII).

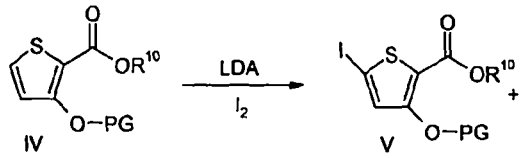
Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse usando técnicas de acoplamient convencionales en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento adecuadas incluyen, pero sin limitación, condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio. Las condiciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio incluyen, pero sin limitación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) en presencia de una fuente de paladio, un ligando de fosfina y una base en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de fuentes de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), acetato de paladio (II) o *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Los ejemplos de ligandos de fosfina adecuados incluyen, pero sin limitación, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio, carbonato potásico y fosfato potásico. Los ejemplos de disolventes inertes adecuados incluyen, pero sin limitación, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50ºC y aproximadamente 100ºC. Véase, Yang, B.H.; Buchwald, S.L. Journal of Organometallic Chemistry 1999,576,125-146.

El compuesto de fórmula (V) puede prepararse por cualquiera de dos procedimientos. De acuerdo con el primer procedimiento, el compuesto de fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con una fuente de yodo en presencia de diisopropil amida de litio a temperatura reducida.



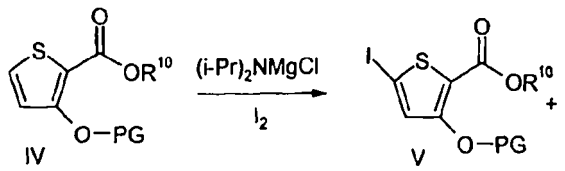
en la que todas las variables are como se ha descrito anteriormente.

La reacción se realiza típicamente en un disolvente no prótico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico.

La fuente de yodo puede ser yodo sólido o yodo disuelto en un disolvente no prótico tal como tetrahidrofurano o éter dietílico.

La reacción se realiza típicamente a temperatura reducida de menos de aproximadamente -50ºC. En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -60 a aproximadamente -90ºC.

De acuerdo con el segundo procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con una fuente de yodo en presencia de diisopropilamida y cloruro de magnesio.



en la que todas las variables son como se han descrito anteriormente.

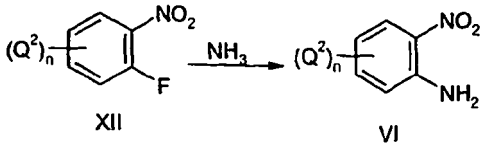
La reacción se realiza típicamente en un disolvente no prótico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico.

La fuente de yodo puede ser yodo sólido o yodo disuelto en un disolvente no prótico tal como tetrahidrofurano o éter dietílico. Convenientemente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse usando técnicas convencionales para instalar el grupo protector de triisopropilsililo tal como, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con cloruro de triisopropilsililo e imidazol.

La reacción se realiza típicamente en un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico y *N*,*N*-dimetilformamida. Convenientemente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando conocimientos convencionales en la técnica. Véase, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

Un compuesto de fórmula (VI) anterior puede prepararse mediante varios procedimientos. En una realización, el compuesto de fórmula (VI) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con amoniaco.

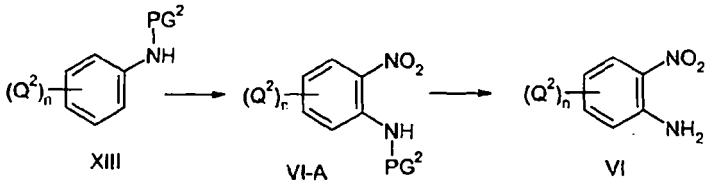


XII VI

en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Esta reacción puede realizarse usando técnicas convencionales. Véanse, Silvestri, R., y col., Bioorg. Med Chem. 8: 2305-2309 (2000); Hankovszky, H.O., y col., Can. J. Chem. 67: 1392-1400 (1989); Nasielski-Hinkens, R.; y col., Heterocicles 26: 2433-2442 (1987); Chu, K.Y., y col., J. Chem. Soc, Perkin Trans. 110: 1194-1198 (1978). Esta reacción se realiza típicamente con un exceso de amoniaco y puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 50ºC a aproximadamente 100ºC. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano. Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el mercado y pueden prepararse usando técnicas y reactivos convencionales.

En otra realización, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto protegido de fórmula (XIII) en condiciones de nitración para preparar un compuesto protegido de fórmula (VI) (es decir, VI-A) y después retirar el grupo protector del compuesto de fórmula (VI-A).



XIII VI-A VI

en la que PG^2 es un grupo protector y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

La protección de anilinas es una transformación común bien conocida por un experto en la materia. Véase, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991. Los grupos protectores adecuados para esta aplicación incluyen, pero sin limitación, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonilo, fenilsulfonilo y *p*-toluenosulfonilo. Los reactivos y condiciones varían de acuerdo con la naturaleza del grupo protector particular. Algunos reactivos típicos incluyen, pero sin limitación, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de alilo, 2-(trimetilsilil)etil carbonato de 4-nitrofenilo, cloruro de fenilsulfonilo y cloruro de *p*-toluensulfonilo. En ciertos casos, se requiere la adición de alguna base. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico, carbonato sódico, trialquilaminas, piridina y *t*-butóxido potásico. Los disolventes adecuados para estas conversiones incluyen, pero sin limitación, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, agua, tolueno y éter dietílico.

La nitración de anilinas también está bien documentada en la bibliografía y la reacción anterior puede realizarse usando estas técnicas convencionales. Véanse, Wissner, A., *et. al*., J. Med Chem. 46: 49-63 (2003); Duggan, S. A., *et. al.*, J. Org. Chem. 66: 4419-4426 (2001); Clews, J., *et. al.*, Tetrahedron 56: 8735-8746 (2000); y Kagechika, H., J. Med Chem. 31: 2182-2192 (1988). La nitración puede realizarse con una diversidad de reactivos de nitración incluyendo, pero sin limitación, ácido nítrico acuoso al 70%, ácido nítrico fumante de color rojo, nitrato de amonio con anhídrido

trifluoroacético y nitrato potásico con ácido trifluorometanosulfónico. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente, pero puede calentarse opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 100ºC en algunos casos. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido sulfúrico, anhídrido acético, diclorometano y cloroformo.

La nitración da como resultado un compuesto de fórmula (VI-A), (es decir, un compuesto protegido de fórmula (VI)). La escisión del grupo protector de anilina para dar como resultado un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse a través de muchos procedimientos convencionales diferentes. Véanse, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

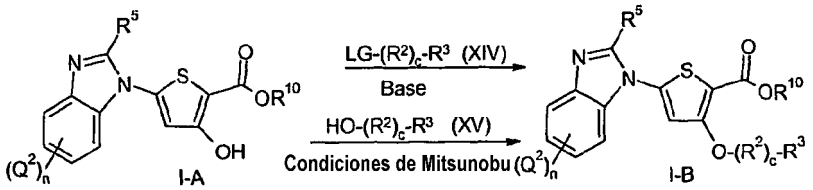
Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse instalando un grupo protector en la anilina correspondiente.

Dichas anilinas están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando técnicas convencionales.

La presente invención puede incluir opcionalmente una etapa adicional para convertir el compuesto de fórmula (I-A) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y/o en un compuesto diferente de fórmula (I). Los procedimientos para preparar sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos tales como compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

Como será evidente para los expertos en la materia, un compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I) usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-A) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 1-A.

Esquema 1-A



en la que

LG es un grupo saliente adecuado; y

todas las variables son como se han definido anteriormente.

En general el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-B) comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-A) con una base y un compuesto de fórmula (XIV) para preparar un compuesto de la fórmula (I-B); o

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (XV) en condiciones de Mitsunobu para preparar un compuesto de fórmula (I-B).

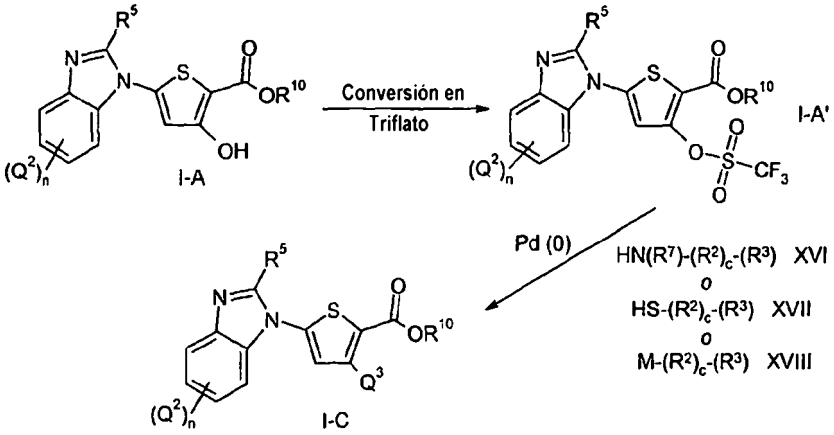
Los compuestos de fórmula (XIV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando un conocimiento convencional en la técnica. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, convenientemente a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada. El compuesto de fórmula (I-A) y el compuesto de fórmula (XIV) pueden estar presentes en cantidades equimolares; sin embargo, si se desea, puede emplearse un ligero exceso del compuesto de fórmula (XIV). Los ejemplos de bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico. Los ejemplos de disolventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano.

Los compuestos de fórmula (XV) están también disponibles en el mercado o pueden prepararse usando el conocimiento convencional en la técnica. La reacción se realiza en un disolvente inerte en condiciones de Mitsunobu convencionales. Véase, Hughes, D.L, Org. React. 42: 335-656 (1992); y Mitsunobu, O., Synthesis 1-28 (1981). Típicamente, el compuesto de fórmula (I-A), el compuesto de fórmula (XV), una triarilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo se hacen reaccionar juntos a temperatura ambiente. Los ejemplos de triarilfosfinas adecuadas incluyen, pero sin limitación, trifenilfosfina, tri-p-tolilfosfina y trimesitilfosfina. Los ejemplos de azodicarboxilatos de dialquilo

adecuados incluyen, pero sin limitación, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. Los ejemplos de disolventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano y tolueno.

Un compuesto de fórmula (I-A) también puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-C) de acuerdo con el siguiente Esquema 1-B.

Esquema 1-B



en la que:

M es $-B(OH)_2$, $-B(OR^{16})_2$, $-Sn(R^{16})_2$, Zn-halo, Zn-R^{16}, Mg-halo, Cu-halo, Cu-R^{16};

R^{16} es alquilo o cicloalquilo;

Q^2 es un grupo de fórmula: $-(R^2)_a-(Y^3)_i(R^2)_c-R^3$

j es 0 ó 1;

Y^3 se selecciona entre el grupo constituido por -S-, $-N(R^7)-$, $-N(R^7)S(O)_2-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)CO_2-$ y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$;

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En general, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-C) comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) con un reactivo de triflación adecuado para preparar un compuesto de fórmula (I-A'); y

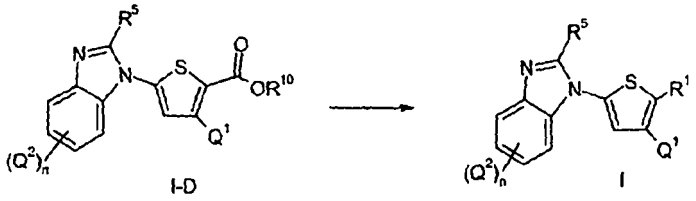
b) acoplar el compuesto de fórmula (I-A') con un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por un compuesto de fórmula (XVI), (XVII) y (XVIII) usando un catalizador de paladio (0) para preparar un compuesto de la fórmula (I-C).

Más específicamente, un compuesto de fórmula (I-C) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-A') con un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por un compuesto de fórmula (XVI), (XVII) y (XVIII) usando un catalizador de paladio (0). Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte, en presencia de paladio (0). La reacción opcionalmente puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 50ºC a aproximadamente 150ºC. Típicamente, la reacción se realiza haciendo reaccionar una cantidad equimolar de un compuesto de fórmula (I-A') con una cantidad equimolar del compuesto seleccionado entre el grupo constituido por compuestos de fórmula (XVI), (XVII) y (XVIII). El catalizador de paladio (0) típicamente está presente en 1-10 por ciento en moles en comparación con el compuesto de fórmula (I-A'). Los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen, pero sin limitación, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). También es posible generar el catalizador de paladio (0) *in situ* usando fuentes de paladio (II). Los ejemplos de fuentes de paladio (II) adecuadas incluyen, pero sin limitación, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y dicloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano y 1-metil-2-pirrolidinona. Las bases y fosfinas pueden incluirse como aditivos en

la reacción, si se desea. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio, carbonato sódico y tri-alquilaminas. Los ejemplos de aditivos de fosfina adecuados incluyen, pero sin limitación, trifenilfosfina, tributilfosfina, difenilfosfinoetano y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los compuestos de la fórmula (XVI), (XVII) y (XVIII) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse en forma de compuestos separados o generados *in situ* usando el conocimiento convencional en la técnica. Véanse, Luker, T.J., y col., Tetrahedron Lett 41:7731-7735 (2000); Yin, J., y col., Org. Lett 2: 1101-1104 (2000); Wolfe, J.P., y col., Can. J. Chem. 78: 957-962 (2000); Littke, A.F., y col., J. Am. Chem. Soc. 122: 4020-4028 (2000); Hundertmark, T, y col., org. Lett. 2: 1729-1731 (2000); Buchwald, S.L., Ace. Chem. Res. 31: 805-818 (1998); Suzuki, A., J. Organomet Chem. 576: 147-168 (1999); Negishi, E., J. Organomet. Chem. 576: 179-194 (1999); Stanforth, S.P., Tetrahedron 54: 263-303 (1998); Littke, A.F., Angew. Chem., Int. Ed 37: 3387-3388 (1999); y Thorand, S., y col., J. Org. Chem. 63: 8551-8553 (1998).

Un compuesto de fórmula (I-A') puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (I-A) usando un reactivo de triflación adecuado. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente inerte usando una base y un reactivo diseñados para la conversión de alcoholes en triflatos (es decir, un reactivo de triflación). Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato sódico, trialquilaminas, piridina, hidruro sódico y bis(trimetilsilil)amida de litio. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 25ºC. Los reactivos de triflación adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro trifluorometanosulfonilo y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida. Los disolventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, cloroformo, éter dietílico y dioxano.

Como un ejemplo adicional de procedimientos para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I-A), (I-B) o (I-C) (denominado colectivamente como un compuesto de fórmula "(I-D)" puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) diferente



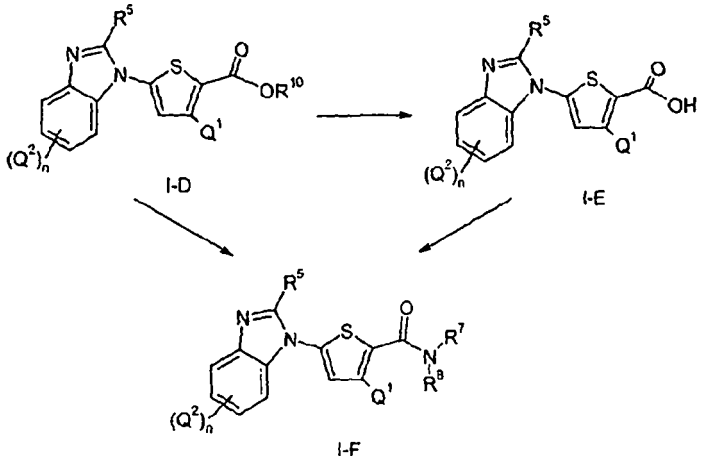
en la que:

R^1 es distinto de $-CO_2R^{10}$;

y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Pueden emplearse varios procedimientos, usando técnicas convencionales para convertir un compuesto de fórmula (I-D) en un compuesto diferente de fórmula (I), dependiendo del compuesto particular de fórmula (I) que se desee. Un compuesto de fórmula (I-D) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-E) usando hidrólisis. Además, el compuesto de fórmula (I-D) o el compuesto de fórmula (I-E) pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I-F) usando reacciones de acoplamiento de amida convencionales con una amina de fórmula HNR^7R^8.

Esquema 1-C



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En general, un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula (I-D) en un compuesto de fórmula (I-F) comprende las etapas de:

a) hidrolizar el compuesto de fórmula (I-D) para preparar un compuesto de fórmula (I-E); y

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-E) con amoniaco para preparar un compuesto de fórmula (I).

La hidrólisis de un compuesto de fórmula (I-D) para preparar el compuesto de fórmula (I-E) puede realizarse usando técnicas de hidrólisis convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

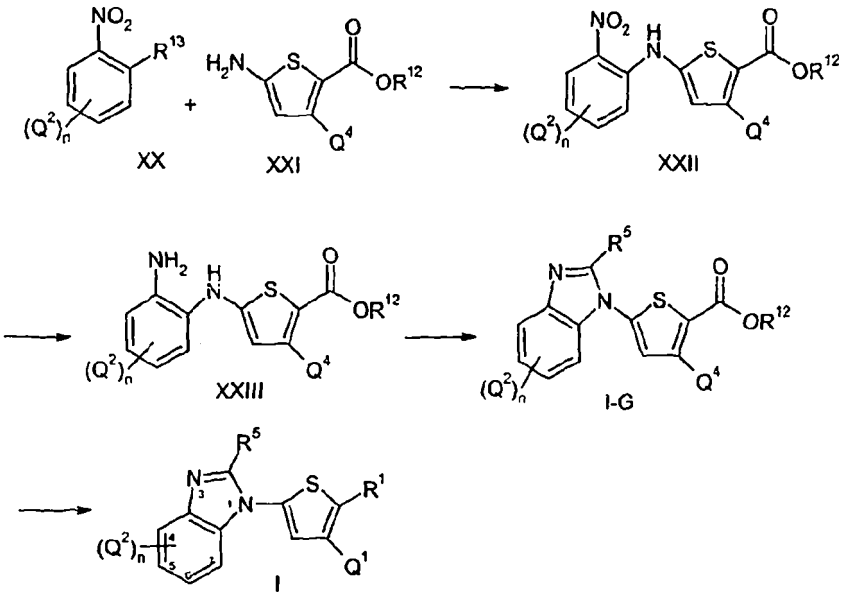
El compuesto de fórmula (I-E) puede hacerse reaccionar con amoniaco usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales para preparar el compuesto de fórmula (I). Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte usando una diversidad de reactivos de acoplamiento disponibles en el mercado. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero sin limitación, *N*,*N*-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio. Otros reactivos de acoplamiento adecuados serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. El ácido carboxílico opcionalmente puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente y posteriormente se trata con amoniaco. Los reactivos adecuados para la reacción de dichos cloruros de ácidos incluyen, pero sin limitación, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y 1-cloro-*N*,*N*-2-trimetil-1-propenilamina. La base puede añadirse opcionalmente a la reacción de acoplamiento. La reacción opcionalmente puede requerir calentamiento a una temperatura de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 100ºC. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, trialquilaminas, piridina y 4-(dimetilamino)piridina. Los ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y dicloroetano.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (I-F) puede obtenerse directamente de un compuesto de fórmula (I-D) calentando la reacción en un recipiente cerrado herméticamente con un exceso de amoniaco a una temperatura de aproximadamente 50ºC a aproximadamente 120ºC. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y dioxano.

Como será evidente para los expertos en la técnica, la transformación anterior para convertir el éster en la amida puede, si se desea, realizarse antes de la transformación que se ha descrito en el Esquema 1-B. No se requiere un orden particular de las etapas para estas transformaciones y pueden realizarse en cualquier orden que se considere conveniente para la preparación del compuesto deseado particular. Se describen más transformaciones para convertir un compuesto particular de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) en la Publicación PCT Nº WO04/014899.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de síntesis regioselectiva adicional para preparar compuestos de fórmula (I). Este procedimiento se describe en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2



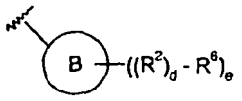
en la que:

n es 1, 2 ó 3;

Q^4 es un grupo de fórmula -O- $(R^2)_c$-R^{3a}, -O- Si(alquilo)$_3$ o -O- $(R^2)_c$-Si(alquil)$_3$;

en el que c es 1;

R^{3a} es un grupo de fórmula (iii):



iii

en la que el Anillo B es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^{12} es metilo;

R^{13} es haluro o es O-triflato (OTf) (es decir, O-S(O)$_2$CF$_3$); y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente;

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las etapas de:

a) acoplar un compuesto de fórmula (XX) a un compuesto de fórmula (XXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXII);

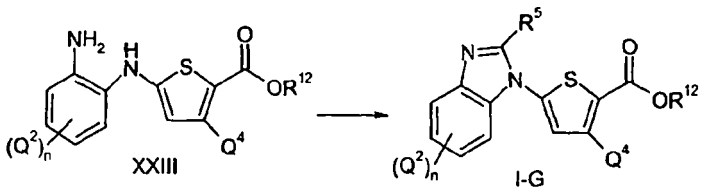
b) reducir el compuesto de fórmula (XXII) para preparar un compuesto de fórmula (XXIII);

c) ciclar el compuesto de fórmula (XXIII) para preparar un compuesto de fórmula (I-G);

d) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

e) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

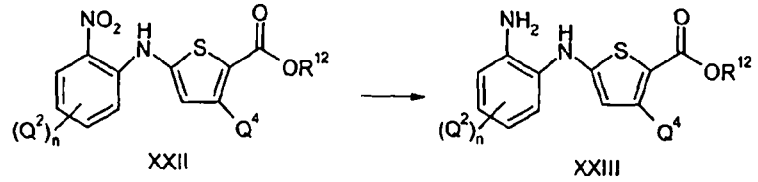
Más específicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula (XXIII) con un agente de ciclación adecuado para preparar un compuesto de fórmula (I-G).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los agentes de ciclación adecuados serán evidentes para los expertos en la materia de la síntesis orgánica e incluyen, por ejemplo, ortoformiato de trietilo u ortoformiato de trimetilo, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido *p*-toluenosulfónico o *p*-toluenosulfonato de piridinio. En una realización, el agente de ciclación es ortoformiato de trietilo y el catalizador es *p*-toluenosulfonato de piridinio. Convenientemente, la reacción de un compuesto de fórmula (XXIII) con el agente de ciclación puede realizarse en forma pura, a una temperatura de aproximadamente 25ºC a aproximadamente 100ºC. En una realización, la reacción se realiza a aproximadamente 25ºC.

El compuesto de fórmula (XXIII) puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XXII).



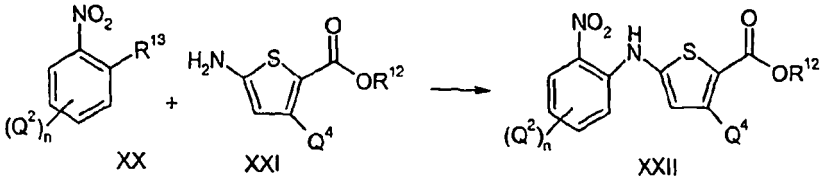
XXII XXIII

donde todas las variables son como se han definido anteriormente.

La etapa de reducir un compuesto de fórmula (XXII) puede realizarse usando técnicas de reducción convencionales adecuadas para estos compuestos. Las condiciones de reducción adecuadas serán evidentes para los expertos en la materia de la síntesis orgánica y pueden incluir, por ejemplo, paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno, platino sulfurado sobre carbono en atmósfera de hidrógeno o polvo de hierro en ácido acético. En una realización, la reducción puede realizarse usando condiciones tales como platino sulfurado sobre carbono en atmósfera de hidrógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a presión atmosférica o elevada. Los disolventes inertes adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol, metanol y acetato de etilo.

En otra realización, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-G) puede llevarse a cabo convenientemente realizando un procedimiento de reducción-ciclación en un solo paso en un compuesto de fórmula (XXII). Esta transformación puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) en las condiciones que se han descrito anteriormente para la conversión de (XXII) en (XXIII) en presencia de un agente de ciclación y catálisis ácida opcional como se ha descrito en la transformación de (XXIII) en (I-G). En una realización, la reducción-ciclación en un solo paso de (XXII) para proporcionar (I-G) puede realizarse usando condiciones tales como platino sulfurado sobre carbono en atmósfera de hidrógeno en presencia de ortoformiato de trietilo y *p*-toluenosulfonato de piridinio. En esta realización, puede usarse ortoformiato de trietilo en forma de un disolvente o un co-disolvente con otro disolvente inerte adecuado, tal como acetato de etilo.

El compuesto de fórmula (XXII) puede prepararse mediante un acoplamiento de Buchwald de un compuesto de fórmula (XX) y (XXI).

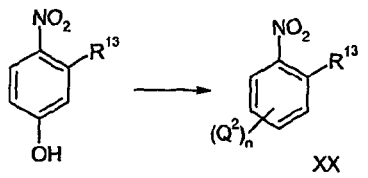


XX XXI XXII

donde todas las variables son como se han definido anteriormente.

La etapa de acoplamiento un compuesto de fórmula (XX) a un compuesto de fórmula (XXI) puede realizarse usando técnicas de acoplamiento convencionales en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento adecuadas incluyen, pero sin limitación, condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio. Las condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio incluyen, pero sin limitación, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XX) con el compuesto de fórmula (XXI) en presencia de una fuente de paladio, opcionalmente un ligando de fosfina y una base en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de fuentes de paladio adecuadas incluyen, pero sin limitación, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) o acetato de (2'-di-t-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II). Los ejemplos de ligandos de fosfina adecuados incluyen, pero sin limitación, 9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfino)-xanteno. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, carbonato de cesio, metóxido sódico y trietilamina. Los ejemplos de disolventes inertes adecuados incluyen, pero sin limitación, tolueno o 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 100ºC. En una realización, la temperatura es aproximadamente 60ºC. Para una revisión de acoplamientos cruzados catalizados con paladio de haloarenos y aminas, véase: Yang, B.H.; Buchwald, S.L. Journal of Organometallic Chemistry 1999, 576,125-146, Véase también: Yin, J.; Zhao, M.M.; Huffman, M.A.; McNamara, J.M. Journal of Organic Chemistry 2002, 4, 3481-3484.

El compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de 3-halo-4-nitrofenol o 3-triflato-4-nitrofenol usando técnicas conocidas en la técnica.

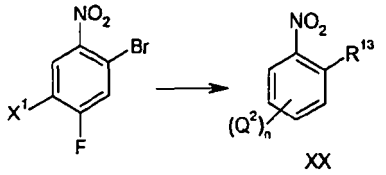


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Por ejemplo, un éter de metoximetilo (MOM) puede instalarse por tratamiento con cloruro de metoximetilo (MOM-Cl) y diisopropiletilamina (DIEA). Un para-metoxi bencil éter puede instalarse por tratamiento con cloruro de para-metoxi-bencilo (PMBCl) y diisopropiletilamina (DIEA), opcionalmente en presencia de un catalizador tal como yoduro de tetrabutilamonio.

La reacción se realiza típicamente en un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico o *N,N*-dimetilformamida. Convenientemente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La protección de fenoles como éteres de metoximetilo es una transformación común bien conocida por un experto en la materia. Véase, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

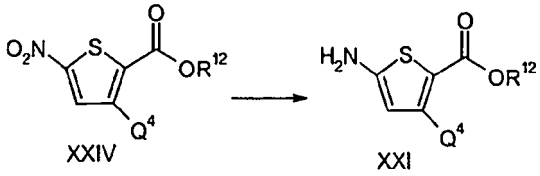
Como alternativa, el compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de 4-fluoro-3-bromonitrobenceno usando técnicas conocidas en la técnica.



donde X^1 es H o Br y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Por ejemplo, un para-metoxibencil éter puede instalarse por tratamiento con para-metoxibencil alcohol en presencia de una mezcla de una sal metálica de hidróxido disuelta en agua, un disolvente orgánico inerte adecuado tal como diclorometano y un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato ácido de tetrabutilamonio. Véase, por ejemplo: Marriott, J.H.; Moreno Barber, A.M.; Hardcastle, I.R.; Rowlands, M.G.; Grimshaw, R.M.; Neidle, S.; Jarman, M. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, 2000, 4265-4278.

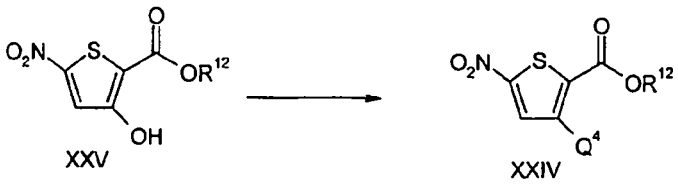
Un compuesto de fórmula (XXI) puede prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (XXIV).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Las condiciones apropiadas para la reacción de reducción serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, hidrogenación usando un ácido, tal como ácido acético y hierro. La reacción puede realizarse a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 50ºC. Dependiendo de la definición particular del grupo Q^4, puede ser ventajoso o deseable instalar un grupo protector en este sitio antes de proceder con la reacción de reducción. Los grupos protectores adecuados, procedimientos para su instalación y retirada y circunstancias en las que serán deseables serán evidentes para los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

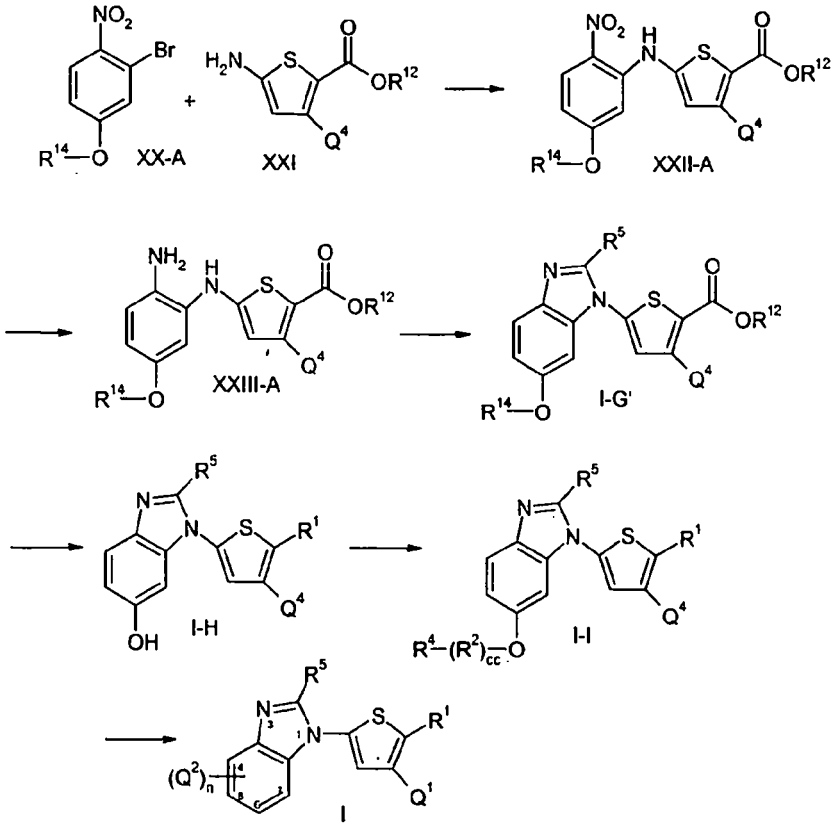
El compuesto de fórmula (XXIV) puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de fórmula (XXV) con un haluro alquilo o bencilo, que puede ser un grupo protector, en condiciones de alquilación o un alcohol bencilo en condiciones de reacción de Mitsunobu. Las condiciones usadas son análogas a las que se han descrito en el Esquema 1-A para la conversión de un compuesto de fórmula (I-A) en un compuesto de fórmula (I-B).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización particular de este procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el Esquema 2-A a continuación.

Esquema 2-A

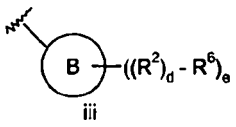


en la que:

Q^4 es un grupo de fórmula -O- $(R^2)_c$- R^{3a}, -O- Si(alquilo)$_3$, o -O-$(R^2)_c$-Si(alquilo)$_3$;

donde c es 1;

R^{3a} es un grupo de fórmula (iii):



iii

en la que el Anillo B es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^{12} es metilo;

R^{14} es un grupo protector de fenol adecuado, tal como éteres de alquilo sustituidos, por ejemplo, metoximetilo; éteres bencílicos sustituidos, por ejemplo, para-metoxi bencilo; silil éteres y alquil silil éteres; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente;

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 2-A comprende las etapas de:

a) acoplar un compuesto de fórmula (XX-A) a un compuesto de fórmula (XXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXII-A);

b) reducir el compuesto de fórmula (XXII-A) para preparar un compuesto de fórmula (XXIII-A);

c) ciclar el compuesto de fórmula (XXIII-A) para preparar un compuesto de fórmula (I-G');

d) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G') en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

e) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-G') o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

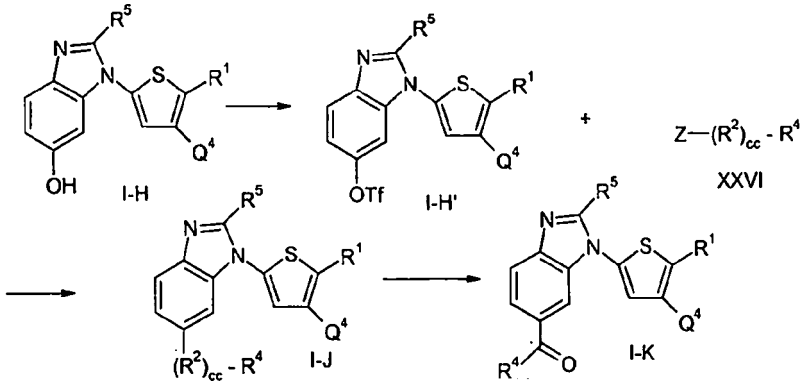
Las etapas anteriores pueden realizarse usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Esquema 2.

Las condiciones apropiadas para la conversión del compuesto de fórmula (I-G') en un compuesto de fórmula (I-H) serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno. Convenientemente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

Si se desea, después el compuesto de fórmula (I-H) puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-I)) usando procedimientos y transformaciones análogas a las que se han descrito anteriormente en los Esquemas 1-A, 1-B y 1-C.

Además, el compuesto de fórmula (I-H) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-J), que después puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-K) de acuerdo con el siguiente Esquema 2-B.

Esquema 2-B



en la que:

OTf es O-triflato (es decir, O-S(O)$_2$CF$_3$);

Z es ácido borónico, éster borónico, sal trifluoroborato, estannano o haluro de cinc; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

La conversión del compuesto de fórmula (I-H) en el triflato de fórmula (I-H') correspondiente puede realizarse usando procedimientos análogos a los que se han descrito anteriormente para la conversión del compuesto de fórmula (I-A) en el triflato de fórmula (I-A') correspondiente. Después, el triflato de fórmula (I-H') se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XXVI) en condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con paladio para preparar el compuesto correspondiente de fórmula (I-J).

La etapa de acoplamiento de un compuesto de fórmula (XXVI) a un compuesto de fórmula (I-H') para proporcionar un compuesto de fórmula (I-J) puede realizarse usando técnicas de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado con paladio, Stille o Negishi catalizado con paladio convencionales en la técnica de la síntesis orgánica. Para una revisión de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, véase: Miyaura, N.; Suzuki, A. Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483. En la realización de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, Z es un ácido borónico, éster borónico o sal trifluoroborato.

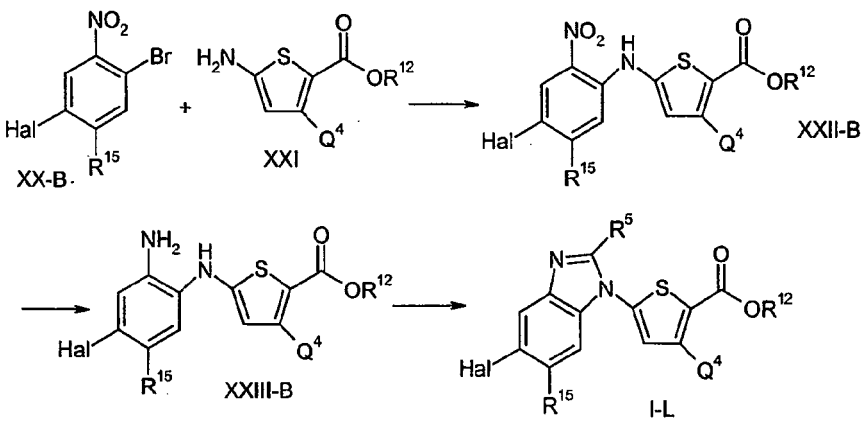
El acoplamiento de Suzuki puede realizarse usando un catalizador adecuado tal como aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano, una base tal como carbonato sódico acuoso o trietilamina y un disolvente inerte adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida o *n*-propanol, opcionalmente en presencia de irradiación por microondas, a temperaturas de aproximadamente 50ºC a aproximadamente 150ºC. Para una revisión de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, véase: Mitchell, T.N. Synthesis 1992, 803-815. En la realización de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, Z es un estannano. El acoplamiento de Stille puede realizarse usando *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) como el catalizador, en presencia de promotores tales como fluoruro de cesio y yoduro de cobre (I), en un disolvente inerte adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 45ºC. Para una revisión de la reacción de acoplamiento de Negishi, véase: Negishi, E.; Zingzhong, T.Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2ª Edición), 2004, 2, 815-889. En la realización de la reacción de acoplamiento de Negishi, Z es un haluro de cinc: El acoplamiento de Negishi puede realizarse usando un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno] paladio (II) y diclorometano como el catalizador, en presencia de un promotor tal como yoduro de cobre (I), en un disolvente inerte adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 80ºC.

En el caso de un compuesto de fórmula (I-J) en el que R^2 es vinilo o un alqueno 1,1-disustituido y cc es 1, un compuesto de este tipo puede transformarse en una cetona de fórmula (I-K) por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia de química orgánica. Los procedimientos adecuados incluyen, pero sin limitación, dihidroxilación secuencial con un oxidante tal como AD-Mix o tetraóxido de osmio y escisión del diol resultante con un oxidante tal como peryodato sódico.

Las transformaciones adicionales que se han descrito anteriormente y las que se describen en la Publicación PCT Nº WO04/014899 son igualmente útiles para convertir un compuesto de fórmula (I-G), (I-G'), (I-H), (I-I), (I-J) o (I-K) en un compuesto diferente de fórmula (I).

En otra realización particular del Esquema 2, los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 ó 2 y Q^2 en C-5 es Cl, Br o I, pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente Esquema 2-C.

Esquema 2-C



en la que

Hal es Cl, Br o I (preferiblemente Br);

R^{15} es H o -O-R^{14}; y

todas las variables son como se han definido anteriormente.

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I-L) (donde todas las formulas y todas las variables son como se han definido anteriormente) comprende las etapas de:

a) acoplar un compuesto de fórmula (XX-B) a un compuesto de fórmula (XXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXII-B);

b) reducir el compuesto de fórmula (XXII-B) para preparar un compuesto de fórmula (XXIII-B);

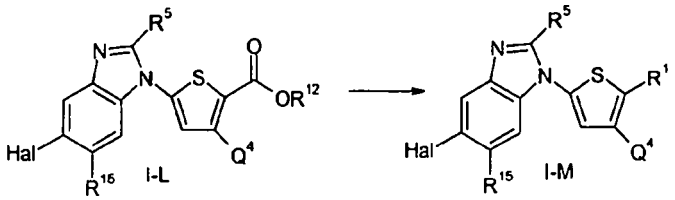
c) ciclar el compuesto de fórmula (XXIII-B) para preparar un compuesto de fórmula (I-L);

d) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-L) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

e) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-L) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

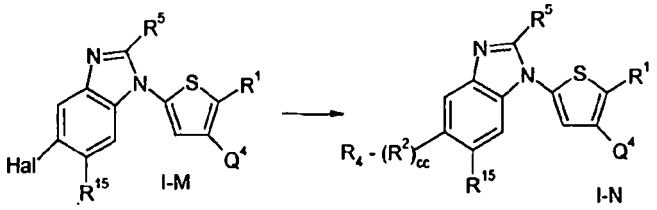
Las etapas anteriores pueden realizarse usando los procedimientos que se han descrito anteriormente en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (XX-B) están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula (I-L) pueden emplearse en numerosas transformaciones, incluyendo las que se describen en el presente documento y las descritas en la Publicación PCT Nº WO04/014899, para la preparación de más compuestos de fórmula (I). En particular, un compuesto de fórmula (I-L) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-M) de manera análoga a la que se ha descrito anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (I-D) en un compuesto de fórmula (I-F).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente. En una realización preferida, Hal es Br.

Los análogos 5-halo de fórmula (I-M) pueden convertirse en los compuestos de fórmula (I-N) correspondientes.



De acuerdo con este procedimiento, el compuesto de fórmula (I-M) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXVI):

$$Z - (R^2)_{cc} - R^4 \qquad \text{XXVI}$$

en la que:

Z es un ácido borónico, éster borónico, sal trifluoroborato, estannano o haluro de cinc; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

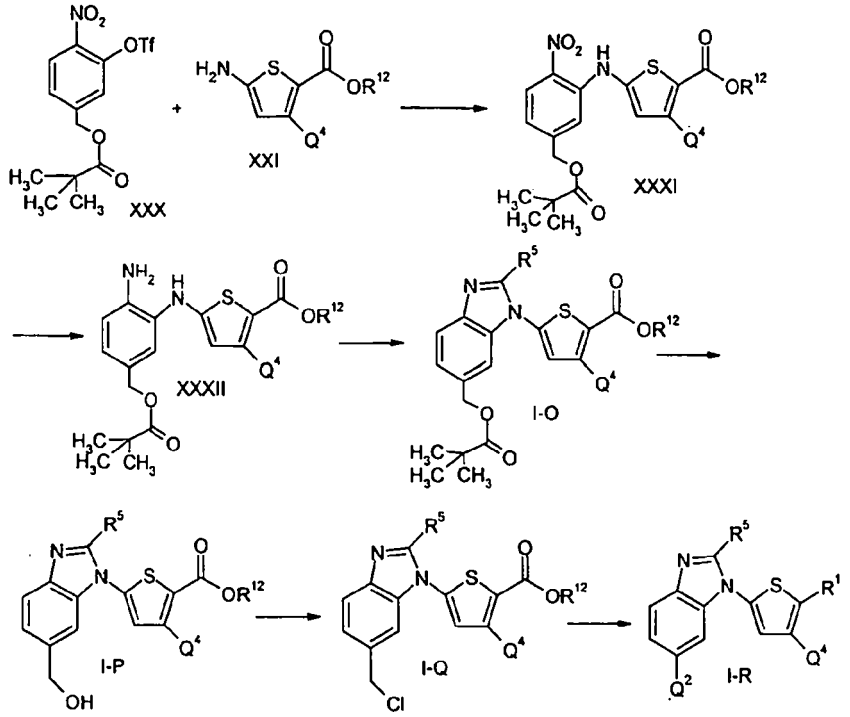
La etapa de acoplamiento un compuesto de fórmula (XXVI) a un compuesto de fórmula (I-M) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-N) puede realizarse usando técnicas de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado con paladio, Stille o Negishi catalizado con paladio convencionales en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos que se usan en esta transformación pueden realizarse de manera análoga a los que se han descrito en el Esquema 2-B anterior para el acoplamiento de un compuesto de fórmula (I-H') y un compuesto de fórmula (XXVI) para proporcionar un compuesto de fórmula (I-J).

Convenientemente, los compuestos de fórmula (I-M) pueden sintetizarse usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente o los procedimientos de síntesis no-regioselectiva que se describen en la Publicación PCT Nº WO04/014899.

Las transformaciones que se han descrito anteriormente y las que se describen en la Publicación PCT Nº WO04/014899 son igualmente útiles para convertir un compuesto de fórmula (I-M) o (I-N) en un compuesto diferente de fórmula (I).

En otra realización particular de este procedimiento, la presente invención proporciona un procedimiento de síntesis regioselectiva adicional para preparar compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 y Q^2 está unido en la posición C-6 del benzoimidazol. El procedimiento se representa en el Esquema 2-D a continuación.

Esquema 2-D

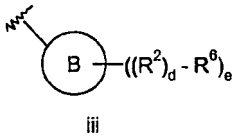


en la que:

Q^4 es un grupo de fórmula -O-$(R^2)_c$-R^{3a}, -O-Si(alquilo)$_3$, o -O-$(R^2)_c$-Si(alquil)$_3$;

donde c es 1;

R^{3a} es un grupo de fórmula (iii):



iii

en la que el Anillo B es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^{12} es metilo; OTf es O-triflato; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

En general, el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) (todas las fórmulas y todas las variables que se han definido anteriormente) comprende las etapas de:

a) acoplar un compuesto de fórmula (XXX) a un compuesto de fórmula (XXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXXI);

b) reducir el compuesto de fórmula (XXXI) para preparar un compuesto de fórmula (XXXII);

c) ciclar el compuesto de fórmula (XXXII) para preparar un compuesto de fórmula (I-O);

d) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-O) en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo; y

e) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-O) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Más específicamente, los compuestos de fórmula (I-O) pueden prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula (XXXII) con un agente de ciclación adecuado. La etapa de ciclación puede realizarse de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la ciclación de un compuesto de fórmula (XXIII) para dar un compuesto de fórmula (I-G).

El compuesto de fórmula (I-P) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (I-O) usando técnicas convencionales para la desprotección del éster pivaloato para dar el alcohol correspondiente. Como será evidente para los expertos en la materia, el compuesto de fórmula (I-P) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I), por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-R).

La desprotección de ésteres pivaloato para dar los alcoholes correspondientes es una transformación común bien conocida por un experto en la materia. Véase, Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J., Wiley and Sons, 1991.

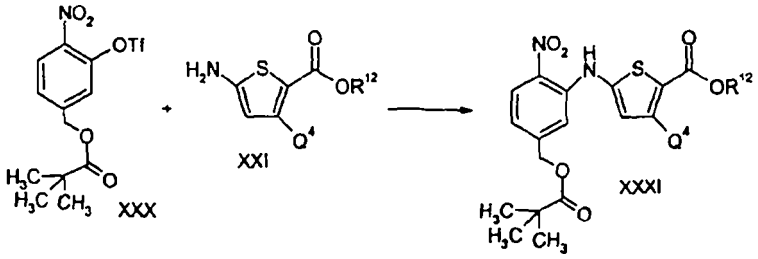
Si se desea, el compuesto de fórmula (I-P) puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-Q)) usando una diversidad de procedimientos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-P) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I-Q) mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la materia para la conversión de un alcohol en un cloruro de alquilo. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, tratamiento del alcohol con N-clorosuccinimida y trifenilfosfina en un disolvente inerte.

Si se desea, el compuesto de fórmula (I-Q) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I), (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-R) desplazando el cloruro bencílico de (I-Q) con un nucleófilo. Los ejemplos de nucleófilos adecuados incluyen, pero sin limitación, aminas, heterociclos y heteroarilos que contienen N, alcoholes y tioles. Como será evidente para los expertos en la técnica, los tioles pueden oxidarse para dar los sulfóxidos o sulfonas correspondientes.

Las transformaciones que se han descrito anteriormente y las que se describen en la Publicación PCT Nº WO04/014899 son igualmente útiles para convertir un compuesto de fórmulas (I-O), (I-P), (I-Q) y (I-R) en un compuesto diferente de fórmula (I). Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en la que Q^2 es un grupo de la fórmula $-R^2\text{-}Y^2\text{-}(R^2)_{cc}\text{-}R_4$ (es decir, cada uno de aa y bb es 1) usando procedimientos análogos a los que se han descrito en los Esquemas 1-A, 1-B y 1-C.

El compuesto de fórmula (XXXII) puede preparase por reducción de un compuesto de fórmula (XXXI) de la misma manera que se ha descrito anteriormente para la reducción del compuesto de fórmula (XXII) para dar un compuesto de fórmula (XXIII).

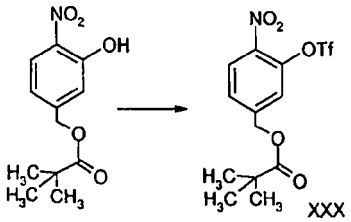
El compuesto de fórmula (XXXI) puede prepararse mediante un acoplamiento de Buchwald de un compuesto de fórmula (XXX) y (XXI).



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

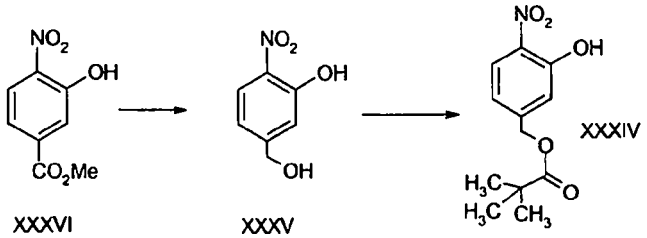
Esta reacción de acoplamiento se realiza de una manera similar a la que se ha descrito para el acoplamiento de Buchwald de un compuesto de fórmula (XX) y un compuesto de fórmula (XXI) de acuerdo con el Esquema 2.

El compuesto de fórmula (XXX) puede prepararse convirtiendo 2,2-dimetilpropanoato de (3-hidroxi-4-nitrofenil) metilo en el triflato correspondiente usando procedimientos convencionales tales como los que se han descrito anteriormente en el presente documento.



Puede prepararse 2,2-dimetilpropanoato de (3-hidroxi-4-nitrofenil)metilo de acuerdo con el Esquema 2-E a continuación.

Esquema 2-E



El compuesto de fórmula (XXXVI) disponible en el mercado puede reducirse para dar un compuesto de fórmula (XXXV) mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Dichos procedimientos pueden incluir, pero sin limitación, el tratamiento con hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o complejo de borano-piridina en un disolvente inerte adecuado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dicloroetano.

La protección de alcoholes como sus ésteres pivaloato, como en la conversión de un compuesto de fórmula (XXXV) para dar 2,2-dimetilpropanoato de (3-hidroxi-4-nitrofenil)metilo, es una transformación común bien conocida por un experto en la materia. Véanse, por ejemplo: Kocienski, P.J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª Edición), J. Wiley and Sons, 1991, Véase también: Yamada, S.; Sugaki, T.; Matsuzaki, K. Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 5932-5938.

Las transformaciones que se han descrito anteriormente y las que se describen en la Publicación PCT Nº WO04/014899 son igualmente útiles para convertir un compuesto de fórmula (I) particular en un compuesto de fórmula (I) diferente.

Los siguientes ejemplos pretender ser únicamente ilustrativos y de ningún modo pretenden limitar el alcance de la invención, definiéndose la invención por las reivindicaciones que sin indican más adelante.

Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos bibliográficos.

Como se usan en el presente documento, los símbolos y convenios que se usan en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los que se usan en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Las abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras generalmente se usan para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	ml (mililitros);
µl (microlitros);	kPa (kilopascales);
M (molar);	mM (milimolar);
i. v. (intravenoso);	Hz (hercios);
MHz (megahercios);	mol (moles);
mmol (milimoles);	ta (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
p.f. (punto de fusión);	TLC (cromatografía de capa fina);
T_r (tiempo de retención);	FI (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (trietilamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt (EtOAc);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (CH_2Cl_2);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilenourea);	CDI (1,1-carbonildiimidazol);
HOAc (ácido acético);	
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);	
BOC (*terc*-butiloxicarbonilo);	FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	BSA (albúmina sérica bovina)
ATP (trifosfato de adenosina);	HRP (peroxidasa de rábano picante);

DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco);
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);
BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);
HBTU (hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio);

HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano sulfónico);

DPPA (difenilfosforil azida);

$fHNO_3$ (HNO_3 pirógeno);

EDC (clorhidrato de etilcarbodiimida); y

EDTA (ácido etilendiaminatetraacético).

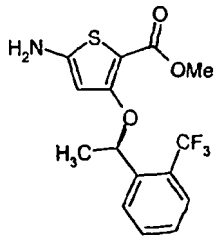
Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en ºC (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

Los espectros de ^1H RMN se registran en un instrumento Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400 o General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

Los espectros de masa de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 o un SCIEX-APIiii; los EM de alta resolución se obtuvieron usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masas se recogieron por procedimientos de ionización por electronebulización (IEN), ionización química a presión atmosférica (IQPA), impacto de electrones (IE) o bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los espectros de infrarrojos (IR) se obtuvieron con un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una celda de 1 mm de NaCl. Todas las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina sobre placas de gel de sílice de 0,25 mm E. Merck (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido etanólico fosfomolíbdico al 5% o una solución de *p*-anisaldehído o por espectrometría de masas (electronebulización o AP). La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó sobre gel de sílice (malla de 230-400, Merck) o usando cromatografía automatizada sobre gel de sílice (Isco, Inc. Sq 16 x o 100 sg Combiflash).

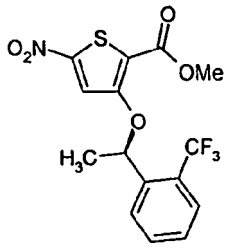
Ejemplo Intermedio 1

5-amino-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Etapa A

5-nitro-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una suspensión de trifenilfosfina soportada con polímero (62,36 g, 2,21 mmol/g, 137,8 mmol) en diclorometano (1,0 l) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0ºC. Se añadió 3-hidroxi-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo (20,00 g, 98,44 mmol), que puede prepararse de manera análoga al procedimiento bibliográfico (Barker, J.M.; Huddleston, P.R.; Wood, M.L.; Burkitt, S.A. Journal of Chemical Research (Miniprint) 2001, 1001-1022) seguido de (1S)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanol (26,20 g, 137,8 mmol) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (31,73 g, 137,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21,25 h y después se filtró a través de un embudo de vidrio poroso y se concentró. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de hidróxido

sódico 3 N (300 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 25%:hexanos) proporcionó 36,08 g (al 98%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,77 (c, 1H, J = 6,1 Hz), 3,94 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, J = 6,1 Hz).

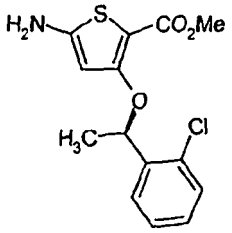
Etapa B

5-Amino-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (Compuesto del título)

A un matraz equipado con una sonda de temperatura, un agitador mecánico situado en la parte superior, un condensador de reflujo y un embudo de adición se le añadieron polvo de hierro (26,84 g, 480,6 mmol) y ácido acético (130 ml). La suspensión de hierro/ácido acético se agitó mecánicamente y se calentó a una temperatura interna de 50ºC. Al embudo de adición se le añadió una solución de 5-nitro-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (36,08 g, 96,13 mmol) en ácido acético (160 ml). Después, a la suspensión de hierro/ácido acético se le añadió gota a gota la solución en el embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a <60ºC (2,5 h de tiempo total de adición). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (500 ml) y después se inactivó mediante la adición de hidróxido sódico 6 N (750 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Después, la mezcla completa se filtró a través de una capa de Celite para retirar el material insoluble, aclarando el Celite con más cantidad de diclorometano (250 ml). Las fracciones acuosas y orgánicas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, produciendo 30,66 g (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 5,72 (s, 1H), 5,65 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 4,26 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,66 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IQPA): 368,00 $[M+Na]^+$.

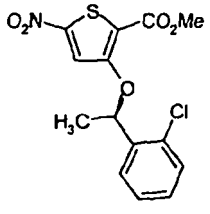
Ejemplo Intermedio 2

5-Amino-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxi-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo y (1S)-1-(2-clorofenil)etanol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo Intermedio 1, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 1,5, 7,7 Hz), 7,40 (dt, 1H, J = 1,3, 7,5 Hz), 7,34 (dt, 1H, J = 1,9, 7,5 Hz), 5,98 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 3,85 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

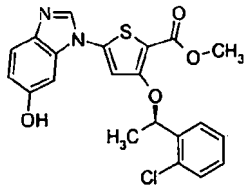
Etapa B

5-Amino-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo Intermedio 1, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,54 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,9 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 1,4, 7,7 Hz), 7,37 (dt, 1H, *J* = 1,4, 7,7 Hz), 7,31 (dt, 1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 6,76 (s a, 2H), 5,57 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 5,49 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 334,03 $[M+Na]^+$.

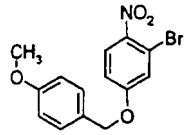
Ejemplo 1

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Etapa A

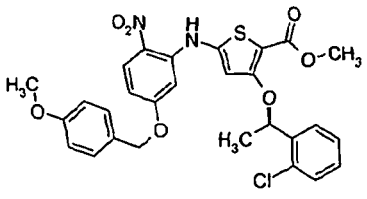
2-Bromo-4-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1-nitrobenceno



Se disolvieron 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (20,0 g, 90,9 mmol) y 4-metoxibencilo alcohol (22,7 ml, 182 mmol) en diclorometano (400 ml) con agitación. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (400 ml) seguido de sulfato ácido de tetrabutilamonio (3,09 g, 9,10 mmol). La reacción se agitó durante 8 h y se vertió en un embudo de decantación. Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo una vez con diclorometano y una vez con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 28,01 g (al 91%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, *J* = 2,7, 9,0 Hz), 6,95-6,91 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapa B

3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{[5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-2-tiofenocarboxilato de metilo

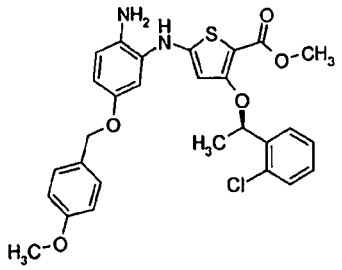


Se disolvieron 2-bromo-4-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1-nitrobenceno (20,19 g, 59,7 mmol) y 5-amino-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (18,60 g, 59,7 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) con agitación en un matraz equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un termómetro. La solución se desgasificó durante 75 min por burbujeo con nitrógeno a través de la solución en agitación. Se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,52 g, 2,63 mmol), carbonato de cesio (97,26 g, 299 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,09 g, 1,19 mmol). La reacción se calentó a 60ºC y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con metanol al 20% en diclorometano. El filtrado se concentró sobre aproximadamente 200 g de gel de sílice. El sólido se puso en un embudo de vidrio poroso y se lavó con acetato de etilo al 10% en diclorometano. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 27,18 g (al 80%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,87 (s, 1H), 8,10

(d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,80 (d, 1H, *J* = 2,6 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H, *J* = 2,6, 9,3 Hz), 5,75 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 5,03 (AB, 2H, J_{AB} = 13,2 Hz, J_{AB} = 11,3 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

Etapa C

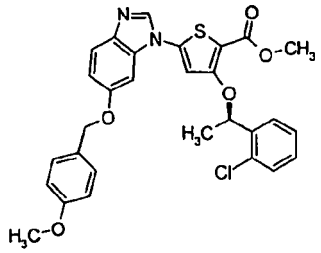
5-{[2-Amino-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-fenil]amino}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{[5-({[4-(metiloxi)fenil]-metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-2-tiofenocarboxilato de metilo (27,18 g, 47,8 mmol) en acetato de etilo (400 ml) con agitación. Se añadió platino sulfurado (al 5% en peso sobre carbono, 2,80 g) y la reacción se puso en 1 atm de hidrógeno usando un aparato de globo. Después de 36 h, se añadió más cantidad de catalizador (2,80 g) y la agitación se continuó en 1 atm de hidrógeno. Después de 16 h más, la reacción se filtró a través de una capa de Celite que se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró, produciendo el compuesto del título, que se llevó inmediatamente a la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,6 (s a, 1H); 7,56 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,8 Hz), 7,41-7,09 (m, 5H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 6,65 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 6,57 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,6 Hz), 5,87 (s, 1H), 5,62 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,82 (s, 2H), 4,46 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz).

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 5-{[2-amino-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)fenil]amino}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)-etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (a partir del Ejemplo 1, Etapa C) en ortoformiato de trimetilo (100 ml) y éter dietílico (100 ml) con agitación. Se añadió en una sola porción *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,601 g, 2,39 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h y se interrumpió mediante la adición de trietilamina (aproximadamente 3 ml). La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 25,45 g (al 97% durante 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 1,6, 8,2 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,43-7,08 (m, 7H), 7,00 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 6,96-6,90 (m, 2H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 5,03 (AB, 2H, J_{AB} = 17,1 Hz, J_{AB} = 11,3 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

Etapa E

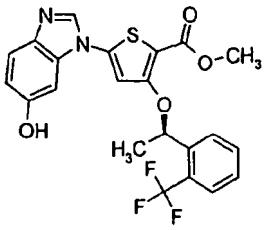
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[4-(metiloxi)fenil]-metil}oxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (25,45 g, 46,4 mmol) en diclorometano (120 ml) y se enfrió a 0ºC con agitación. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (40,0 ml, 519 mmol) mediante un embudo de adición. La reacción se agitó durante 1 h y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición hidróxido sódico (20,0 g, 500 mmol) en agua (120 ml). Después, se ajustó pH de la mezcla a neutro con una solución saturada de bicarbonato sódico. La reacción se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por croma-

tografía ultrarrápida produjo 14,86 g (al 75%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,79 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,6 Hz), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz).

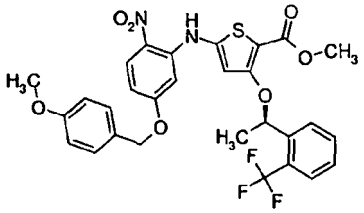
Ejemplo 2

5-(6-Hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Etapa A

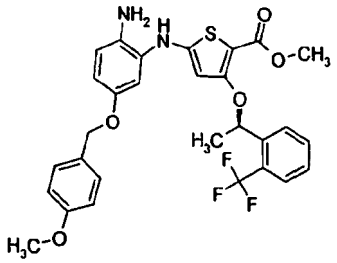
5-{[5-({[4-(Metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-3-({(1R)-1-[2-[(trifluorometil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo y 2-bromo-4-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1-nitrobenceno mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa B. EM (IEN): 603 $[M+H]^+$.

Etapa B

5-{[2-Amino-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)fenil]amino}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-{[5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa C. EM (IEN): 573 $[M+H]^+$.

Etapa C

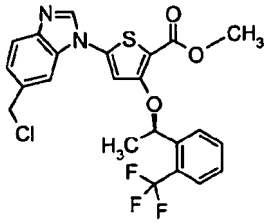
5-(6-Hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-{[2-amino-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)fenil]amino}-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (11 g, 19,19 mmol) en 100 ml de ortoformiato de trimetilo con agitación. Se añadió en una sola porción *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,502 g, 1,91 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h. La

mezcla se concentró y el 5-[6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo en bruto se disolvió en cloroformo (75 ml) y se enfrió a 0ºC con agitación. Se añadió ácido trifluoroacético (50,0 ml, 649 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se concentró mientras se enfriaba para retirar la mayor parte del ácido trifluoroacético. La mezcla se disolvió en cloroformo (200 ml). La reacción se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. Después, el pH de la mezcla se ajustó a neutro con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se lavó con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 8,16 g (al 92% en 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,40 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,85 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,7 Hz), 5,78 (c, 1H, *J* = 6,23 Hz), 5,47 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,75 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz); EM (IEN): 463 $[M+H]^+$.

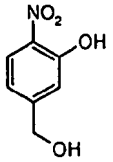
Ejemplo 3

5-[6-Clorometil-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Etapa A

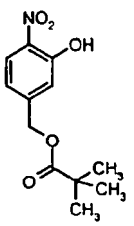
5-(Hidroximetil)-2-nitrofenol



A una mezcla de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (5,0 g, 27,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se le añadió borato de trimetilo (4,9 ml, 43,7 mmol) seguido de dietil eterato de trifluoruro de boro (5,5 ml, 43,7 mmol). Después, se añadió gota a gota complejo de borano-piridina (4,1 ml, 41,0 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se enfrió a 0ºC y se interrumpió con metanol (10 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en tolueno (200 ml) y después se extrajo con hidróxido sódico acuoso 1 N (3 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH 1,0 mediante la adición de HCl 12 N y después se extrajeron con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 4,55 g (al 98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,08 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H, *J* = 1,19, 8,51 Hz), 5,43 (s, 1H), 3,33 (s, 2H).

Etapa B

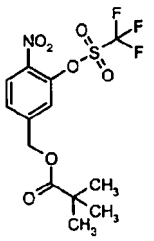
Pivalato de 3-hidroxi-4-nitrobencilo



Una mezcla de 5-(hidroximetil)-2-nitrofenol (11,35 g, 67,15 mmol) y 3-(2,2-dimetilpropanoil)-1,3-tiazolidina-2-tiona (15,0 g, 73,89 mmol), que puede prepararse de manera análoga al procedimiento bibliográfico (Yamada, S. Tetrahedron Letters 1992, 33, 2171-2174), se agitó en tolueno (670 ml) a 100ºC durante 40 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío a un volumen de aproximadamente 200 ml y la suspensión resultante se filtró a través de papel de filtro, lavando el sólido con tolueno frío. Después, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 20%:hexanos), dando 11,09 g (al 65%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,05 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,06 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H, J = 1,46, 8,42 Hz), 5,09 (s, 2H), 1,18 (s, 9H).

Etapa C

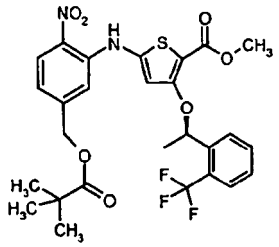
Pivalato de 4-nitro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}bencilo



A una solución en agitación enfriada (0ºC) de pivalato de 3-hidroxi-4-nitrobencilo (11,11 g, 43,9 mmol) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (16,51 g, 46,2 mmol) en diclorometano (220 ml) se le añadió lentamente *N,N*-diisopropiletilamina (15,5 ml, 88,9 mmol). La reacción se agitó durante 45 min a 0ºC y después a 45 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 20%:hexanos), dando 16,87 g (al 99%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,69-7,75 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 1,19 (s, 9H).

Etapa D

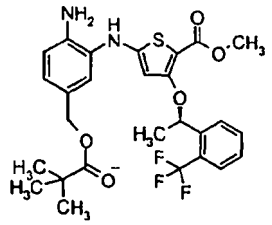
5-[(5-{[(2,2-Dimetilpropanoil)oxi]metil}-2-nitrofenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de pivalato de 4-nitro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}bencilo (1,0 g, 2,60 mmol), 5-amino-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,34 g, 3,88 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (150 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (68 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (900 mg, 6,5 mmol) se agitó en tolueno (5,2 ml) a 100ºC durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo y diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 25%:hexanos), dando 1,26 g (al 84%) del compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,75 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,69-7,78 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 7,59 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 1,46, 8,60 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,70-5,75 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J = 6,22 Hz), 1,13 (s, 9H).

Etapa E

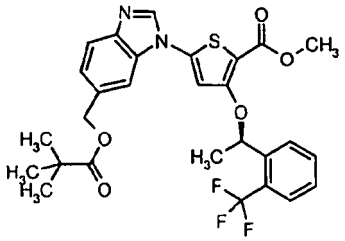
5-[(2-Amino-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}fenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una matraz de reacción de alta presión se le añadió una mezcla de 5-[(5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-2-nitrofenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,42 g, 4,17 mmol) y platino (sulfurado, al 5% en peso sobre carbono) (811 mg, 0,21 mmol) en acetato de etilo (30 ml). La reacción se purgó mediante vacío y gas nitrógeno y después se aplicó gas hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, dando 2,27 g (al 99%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 7,60, 13,09 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 1,46 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 1,74, 8,15), 6,68 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 5,83 (s, 1H), 5,59-5,65 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 6,23 Hz), 1,11 (s, 9H); EM (IEN): 550 $[M+H]^+$.

Etapa F

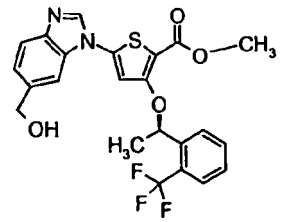
5-(6-{[(2,2-Dimetilpropanoil)oxi]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una mezcla de 5-[(2-amino-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}fenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,27 g, 4,13 mmol) en ortoformiato de trietilo (10 ml, 60,2 mmol) y diclorometano (3 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (100 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a 40ºC durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción completa se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50%:hexanos), dando 2,0 g (al 86%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 5,96 (c, 1H, J = 6,10 Hz), 5,21 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 6,23 Hz), 1,16 (s, 9H); EM (IEN): 561 $[M+H]^+$.

Etapa G

5-[6-(Hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de 5-(6-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5,21 g, 9,30 mmol) en metanol (24 ml) se le añadió hidróxido sódico 0,5 M en metanol (24,0 ml, 12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se interrumpió con ácido acético (2 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (350 ml) y una solución acuosa semisaturada de salmuera (150 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 4,40 g (al 99%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,69-7,81 (m, 3H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,42), 5,96 (c, 1H, J = 6,10 Hz), 5,30 (t, 1H, J = 5,77 Hz) 4,62 (d, 2H, J = 5,86 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 477 $[M+H]^+$.

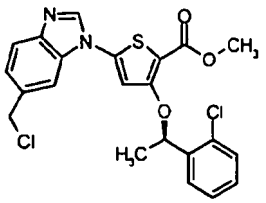
Etapa H

5-[6-(Clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Compuesto del Título)

A una solución en agitación de 5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,47 g, 3,08 mmol) y trifenilfosfina (1,05 g, 4,01 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (0,53 g, 4,01 mmol). Después, la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (400 ml) y una solución acuosa semisaturada de salmuera (150 ml). Después, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 10 al 60%:hexanos), dando 1,4 g (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,42), 7,38 (s, 1H), 5,97 (c, 1H, J = 6,10 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,66 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 494 $[M+H]^+$.

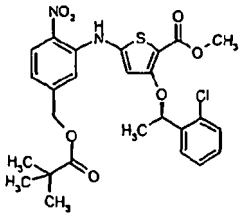
Ejemplo 4

5-[6-(Clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



Etapa A

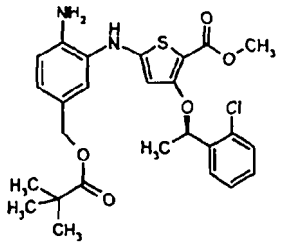
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-2-nitrofenil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una mezcla de 5-amino-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-tiofeno-2-carboxilato de metilo (9,09 g, 29,2 mmol) y pivalato de 4-nitro-3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}bencilo (10,7 g, 27,8 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,51 g, 0,56 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,71 g, 1,22 mmol) y carbonato de cesio (45,2 g, 139 mmol). La reacción se agitó a 60ºC durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando los sólidos con acetato de etilo y diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50%:hexanos), dando 7,8 g (al 51%) del compuesto del título en forma de una espuma de color rojo. EM (IEN): 547 $[M+H]^+$.

Etapa B

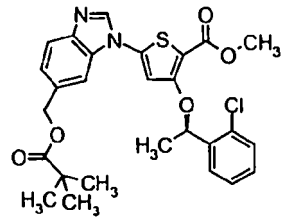
5-[(2-Amino-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}fenil)amino]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)-etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-2-nitrofenil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Etapa E. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, *J* = 1,65, 7,69 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, *J* = 1,83 Hz), 6,88 (dd, 1H, *J* = 1,83, 8,06 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 8,06 Hz), 5,84 (s, 1H), 5,62 (c, 1H, *J* = 6,29 Hz), 5,01 (s a, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz), 1,12 (s, 9H).

Etapa C

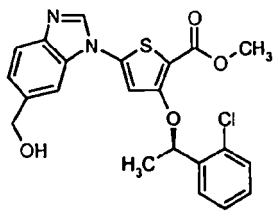
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(2-amino-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}fenil)amino]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)-etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Etapa F. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, *J* = 8,23 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 1,46, 7,68 Hz), 7,66 (s,1 H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 2H), 5,96 (c, 1H, *J* = 6,28 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,63 (d, 3H, *J* = 6,22 Hz), 1,17 (s, 9H).

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Etapa G. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 2H); 5,94 (c, 1H, *J* = 6,29 Hz), 5,29 (t, 1H, *J* = 5,77 Hz), 4,61 (d, 2H, *J* = 5,68 Hz), 3,80 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz).

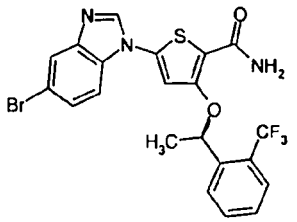
Etapa E

5-[6-(Clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Etapa H. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,72-7,75 (m, 2H) 7,42-7,49 (m, 4H), 7,35 (dt, 1H, J = 1,37, 7,65 Hz), 5,97 (c, 1H, J = 6,29 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,83 (s, 3H) 1,64 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 461 $[M+H]^+$.

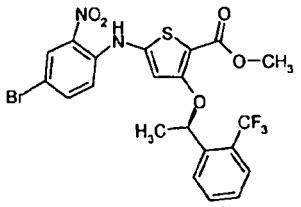
Ejemplo 5

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

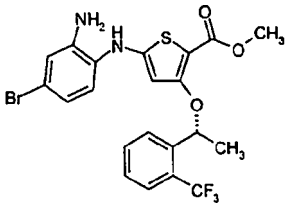
5-[(4-Bromo-2-nitrofenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una mezcla en agitación de 5-amino-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (10,0 g, 29,0 mmol), 2,5-dibromonitrobenceno (8,13 g, 29,0 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,53 g, 0,58 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,73 g, 1,3 mmol) en tolueno (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato de cesio (47,0 g, 144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55ºC durante 1,75 h después de lo cual la mezcla se enfrió ligeramente y se concentró a sequedad al vacío. Los sólidos se suspendieron en diclorometano y se filtraron. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 3 al 40%:hexanos) proporcionó 9,69 g (al 61%) del compuesto del título en forma de una espuma de color rojo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,46 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,88 (s, 1H, J = 8,0 Hz), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,42 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,71 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Etapa B

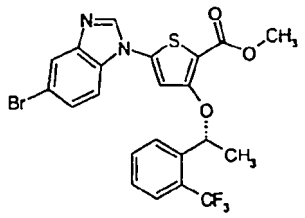
5-[(2-Amino-4-bromofenil)amino]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se agitaron 5-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (8,54 g, 15,7 mmol) y platino sulfurado (al 5% en peso sobre carbono, 3,05 g, 0,785 mmol) en acetato de etilo (250 ml) en atmósfera de 379,21 kPa (55 psi) de hidrógeno durante 1,25 h después de lo cual la mezcla se filtró y se concentró, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (8,66 g de producto en bruto). EM (IEN): 516,0 $[M]^+$.

Etapa C

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se agitaron 5-[(2-amino-4-bromofenil)amino]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (8,66 g de producto en bruto) y una cantidad catalítica de *p*-toluenosulfonato de piridinio (~20 mg) en ortoformiato de trietilo:diclorometano (30 ml:10 ml) a temperatura ambiente durante 45 min después de lo cual la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30-50%:hexanos). La espuma resultante se trituró en éter, dando 6,04 g (al 73%, 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color gris. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,75 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

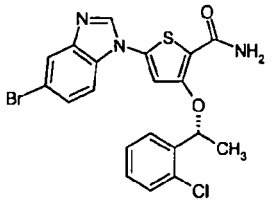
Etapa D

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3,98 g, 7,58 mmol) y 100 ml de amoniaco 7 N en metanol calentando en un recipiente cerrado herméticamente a 95ºC durante 72 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, dando un sólido de color amarillo. El filtrado restante se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 20%:diclorometano) y el sólido resultante se combinó con el sólido de color amarillo anterior, dando 3,21 g (al 83%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,78 (m, 1H), 1,79 (d, 3H, J = 6,4 Hz). EM (IEN): 511,0 $[M+H]^+$.

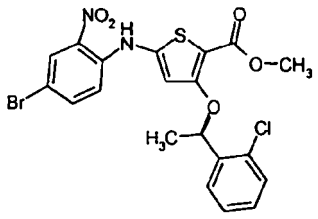
Ejemplo 6

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

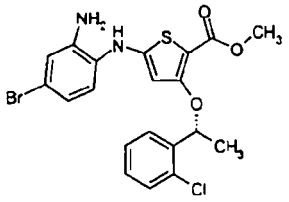
5-[(4-Bromo-2-nitrofenil)amino]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa A. EM (IEN): 534,0 $[M+Na]^+$.

Etapa B

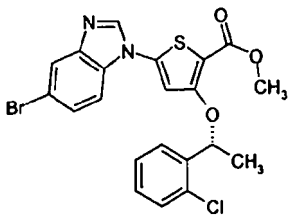
5-[(2-Amino-4-bromofenil)amino]-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa B. EM (IEN): 482,0 $[M+H]^+$.

Etapa C

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(2-amino-4-bromofenil)amino]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 7,51-7,28 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,97 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); EM (IQPA): 492,79 $[M+H]^+$.

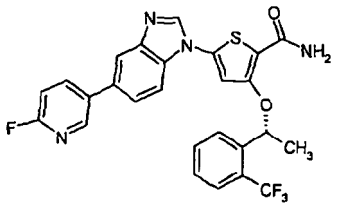
Etapa D

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,17 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,85 (c, *J* = 6,41 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 1,76 (d, *J* = 6,41 Hz, 3H). EM (IQPA): 478,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

5-[5-6-Fluoropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida

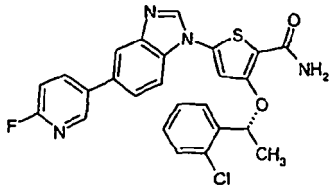


Se combinaron ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (0,45 g, 3,20 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxamida (1,27 g, 2,66 mmol), 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) (0,24 g, 0,29 mmol) y carbonato sódico (1 N en agua, 7,8 ml) en *N*,*N*-dimetilacetamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a 100ºC durante 10 min después de lo cual la mezcla se enfrió ligeramente y el disolvente se retiró al vacío. El sólido resultante se disolvió en diclorometano

y se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10%:diclorometano), produciendo 1,04 g (al 79%) en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,78 (s a, 1H), 1,82 (d, 3H, J = 6,0 Hz); EM (IEN): 527,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

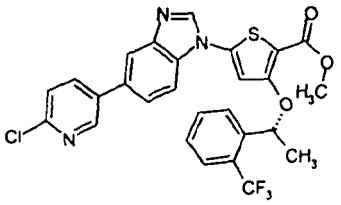
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 7. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,76 (s a, 1H), 1,79 (d, 3H, J = 5,6 Hz); EM (IEN): 493,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

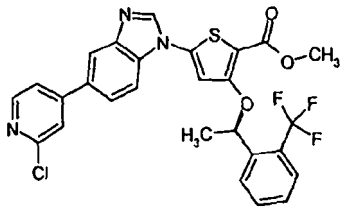
5-[5-(6-Cloropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 7. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,00 (d, 2H, J = 14,8 Hz), 7,88 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,77 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EM (IEN): 558,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

5-[5-(2-Cloropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi) tiofeno-2-carboxilato de metilo

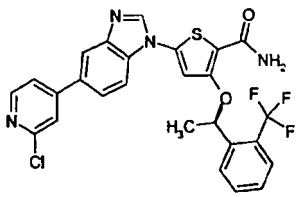


Se combinaron ácido 2-cloropiridina-4-borónico (0,206 g, 0,86 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,226 g, 0,43 mmol) y carbonato sódico (1 N en agua, 1,7 ml) en *N*,*N*-dimetilacetamida (6 ml). Se añadió 1,1'-bisdifenilfosfino-ferroceno dicloropaladio (II) (0,070 g, 0,086 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a 80ºC durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se repartió entre 5:1 de diclorometano:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró sobre Celite. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 100%/meta-

nol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,105 g (al 44%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H NM R (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,58 (m, 4H), 7,47 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 5,81 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,92 (s, 3H), 1,77 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IEN): 558,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

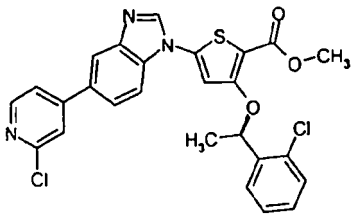
5-[5-(2-Cloropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(2-cloropiridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 7,66 (m, 8H), 7,26 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,92 (m, 2H), 1,87 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 12

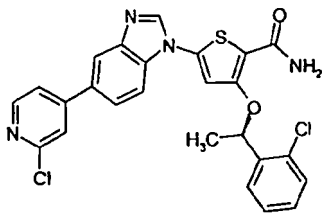
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil] oxiltiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 10. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,18 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 3,98 (s, 3H), 1,81 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

Ejemplo 13

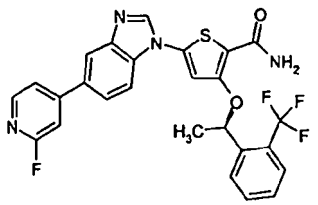
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-cloropiridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 17,6 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 5,76 (s a, 1H), 1,78 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 14

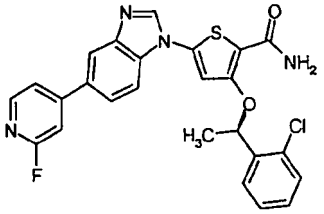
5-[5-(2-Fluoropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron ácido 2-fluoropiridina-4-borónico (0,21 g, 1,5 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (0,505 g, 0,99 mmol) y carbonato sódico (1 N en agua, 3,4 ml) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml). Se añadió 1,1'-bisdifenilfosfino-ferroceno dicloropaladio (II) (0,078 g, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a 80ºC durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 70%:hexanos), produciendo 0,343 g (al 67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,12 (s, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,51 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,85 (m, 2H), 1,82 (d, 3H, J = 5,9 Hz); EM (IEN): 527,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

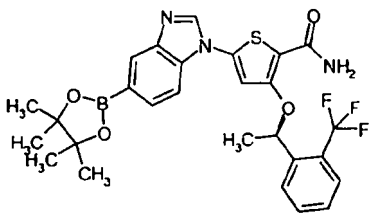
3-{[(1R)-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron ácido 2-fluoropiridina-4-borónico (0,440 g, 3,15 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxamida (1,0 g, 2,10 mmol) y carbonato sódico (1 N en agua, 7,4 ml) se combinaron en *N*,*N*-dimetilacetamida (25 ml). Se añadió 1,1'-bisdifenilfosfino-ferroceno dicloropaladio (II) (0,171 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a 80ºC durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 100%:hexanos), produciendo 0,735 g (al 71%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 16,0 Hz), 7,50 (m, 7H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,94 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 5,82 (s a, 1H), 1,84 (d, 3H, J = 6,5 Hz); EM (IEN): 493,1 $[M+H]^+$.

Análogo 1

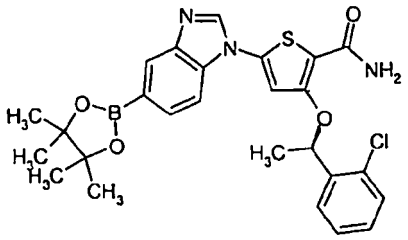
5-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-oxi)tiofeno-2-carboxamida (0,114 g, 0,223 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,068 g, 0,268 mmol), acetato potásico (0,055 g, 0,669 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,016 g, 0,022 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Personal Chemistry a 150ºC durante 20 minutos después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-100%:hexanos) proporcionó 0,062 g (al 50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): 558,2 $[M+H]^+$.

Análogo 2

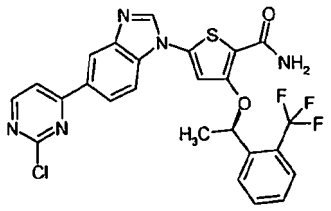
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-tiofeno-2-carboxamida (0,521 g, 1,09 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,330 g, 1,30 mmol), acetato potásico (0,270 g, 3,30 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,077 g, 0,110 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (7,0 ml). La mezcla de reacción se dividió en partes iguales entre dos recipientes para microondas de 5 ml y ambos se calentaron en un microondas Personal Chemistry a 150ºC durante 20 minutos después de lo cual las mezclas se diluyeron con acetato de etilo, se combinaron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 100%:hexanos) proporcionó 0,062 g (al 50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): 524,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

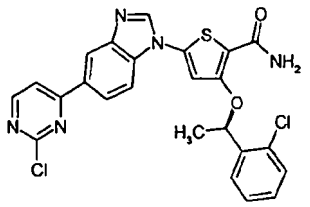
5-[5-(2-Cloropirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Se disolvieron 5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (0,193 g, 0,350 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (0,089 g, 0,600 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (2,0 ml). Se añadió carbonato sódico (1 N en agua, 0,7 ml) seguido de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) (0,029 g, 0,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a 80ºC durante 15 h. Después, la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 100%:hexanos), produciendo 0,100 g (al 53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 544,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

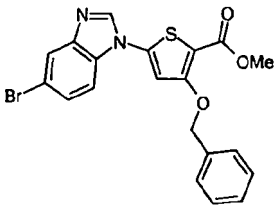
3-{[1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 16. EM (IEN): 510,1 $[M+H]^+$.

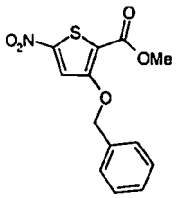
Ejemplo 18

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Etapa A

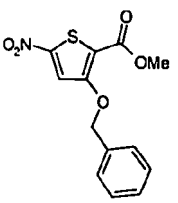
5-Nitro-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 3-hidroxi-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo (26,4 g, 130 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) se le añadió carbonato potásico (20,0 g, 145 mmol) seguido de bromuro de bencilo (22,3 g, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se vertió lentamente en HCl 1 N (600 ml). Un sólido de color amarillo precipitó, y este sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (3 x 300 ml) proporcionando 37,0 g (al 97%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,23 (s, 1H), 7,48-7,28 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Etapa B

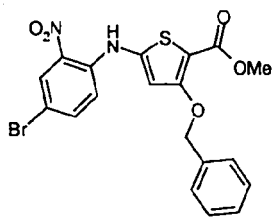
5-Amino-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A un matraz equipado con una sonda de temperatura, un agitador mecánico situado en la parte superior, un condensador de reflujo y un embudo de adición se le añadió polvo de hierro (36,3 g, 650 mmol) y ácido acético (230 ml). La suspensión de hierro/ácido acético se agitó mecánicamente y se calentó a una temperatura interna de 50ºC. Al embudo de adición se le añadió una solución de 5-nitro-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo (37,0 g, 126 mmol) en ácido acético (300 ml). Después, la solución en el embudo de adición se añadió gota a gota a la suspensión de hierro/ácido acético a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a <60ºC (2,5 h de tiempo de adición total). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después la mezcla completa se filtró a través de papel de filtro para retirar el material insoluble, aclarando con diclorometano (500 ml). La solución se concentró a aproximadamente 200 ml, se diluyó de nuevo con acetato de etilo (500 ml) y después se inactivó mediante la adición de hidróxido sódico 6 N (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso sódico (200 ml). Las fracciones acuosas y orgánicas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, produciendo 27,0 g (al 82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,42-7,26 (m, 5H), 6,78 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,56 (s, 3H); EM (IEN): 286 $[M+Na]^+$.

Etapa C

5-[(4-Bromo-2-nitrofenil)amino]-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo y 1,4-dibromo-2-nitrobenceno mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,53-7,20 (m, 7H), 6,56 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

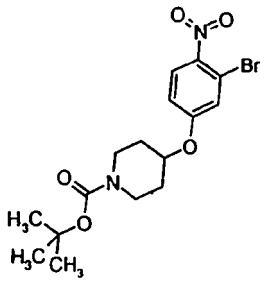
Etapa D

5-(5-Bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-bromo-2-nitrofenil)amino]-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapas C y D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); EM (IEN): 443 & 445 $[M+1$ y $M+3]^+$.

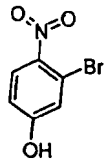
Ejemplo Intermedio 3

4-[(3-Bromo-4-nitrofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Etapa A

3-Bromo-4-nitrofenol



Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (al 98%, 20 ml, 375 mmol) a una solución de nitrato sódico (27 g, 318 mmol) en agua (60 ml) manteniendo la temperatura entre 20 y 30ºC. Después, se añadió gota a gota una solución de 3-bromofenol (24 g, 140 mmol) disuelta en etanol (50 ml), manteniendo la temperatura cercana a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en agua enfriada con hielo (600 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (isocrática, diclorometano) proporcionó 11,0 g (al 36%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11,2 (s a, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,91 (dd, 1H, J = 2,5, 9,0 Hz).

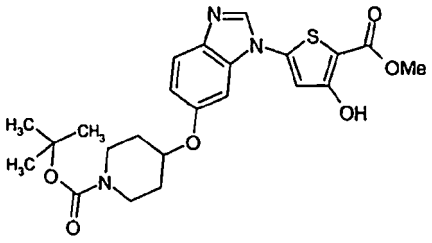
Etapa B

4-[(3-Bromo-4-nitrofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Compuesto del Título)

Se combinaron 3-bromo-4-nitrofenol (11,6 g, 53,2 mmol), 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,7 g, 53,2 mmol) y trifenilfosfina (24 g, 91 mmol) en éter dietílico (400 ml) a temperatura ambiente. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (17,2 ml, 87,8 mmol) durante 10 min. La solución se agitó a 25ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con hidróxido sódico 1 N (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 40%:hexanos) proporcionó 16,0 g (al 75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 2,6, 9,2 Hz), 4,79 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

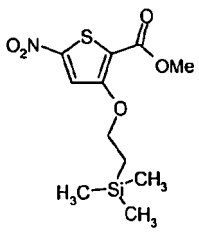
Ejemplo 19

4-[(1-{4-Hidroxi-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Etapa A

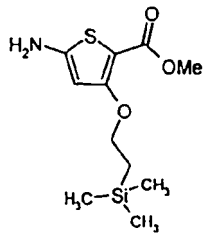
5-Nitro-3-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una suspensión de trifenilfosfina soportada con polímero (179,0 g, 2,2 mmol/g, 393,8 mmol) en diclorometano (1 l) se le añadieron 2-(trimetilsilil)etanol (56,0 ml, 393,8 mmol) y 3-hidroxi-5-nitro-2-tiofenocarboxilato de metilo (20,0 g, 98,4 mmol), que pueden prepararse de manera análoga al procedimiento bibliográfico (Barker, J.M.; Huddleston, P.R.; Wood, M.L.; Burkitt, S.A. Journal of Chemical Research (Miniprint) 2001, 1001-1022). La mezcla se enfrió a 0ºC y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (62,0 ml, 393,8 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se filtró a través de un embudo de vidrio poroso y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 29,7 g (al 99%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (s, 1H), 4,30 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,76 (s, 3H), 1,07 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,04 (s, 9 H).

Etapa B

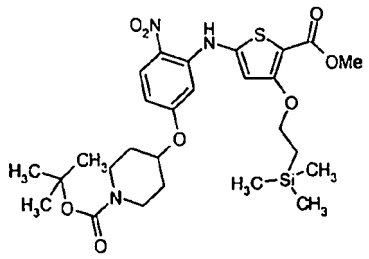
5-Amino-3-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2 tiofenocarboxilato de metilo



A un matraz equipado con una sonda de temperatura, un agitador mecánico situado en la parte superior, un condensador de reflujo y un embudo de adición se le añadieron polvo de hierro (21,8 g, 391 mmol) y ácido acético (150 ml). La suspensión de hierro/ácido acético se agitó mecánicamente y se calentó a una temperatura interna de 50ºC. Al embudo de adición se le añadió una solución de 5-nitro-3-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (29,7 g, 97,9 mmol) en ácido acético (150 ml). Después, la solución en el embudo de adición se añadió gota a gota a la suspensión de hierro/ácido acético a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuvo a <60ºC (2,5 h de tiempo de adición total). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte del ácido acético se retiró al vacío. El material restante se diluyó con acetato de etilo y después se inactivó mediante la adición de hidróxido sódico 5 N y bicarbonato sódico acuoso saturado. Después, la mezcla completa se filtró a través de una capa de Celite para retirar el material insoluble, aclarando el Celite con más cantidad de acetato de etilo. Las fracciones acuosas y orgánicas se separaron. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, produciendo 26,4 g (al 98%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,74 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,06 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 3,53 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapa C

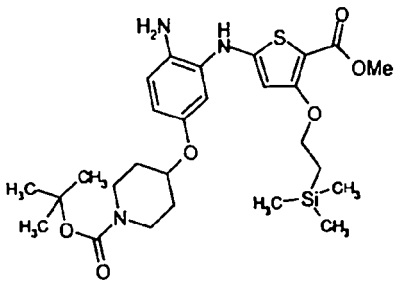
4-({3-[(5-[(Metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tienil)amino]-4-nitrofenil}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una mezcla en agitación de 5-amino-3-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (17,6 g, 64,5 mmol) y 4-[(3-bromo-4-nitrofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (25,9 g, 64,5 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (350 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (1,18 g, 1,29 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,64 g, 2,84 mmol) y carbonato de cesio (105 g, 323 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 18 h después de lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de Celite, lavando los sólidos con éter dietílico y metanol al 20%:diclorometano. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. La purificación por columna produjo 27,95 g (al 73%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,95 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 9,4 Hz); 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 2,6, 9,6 Hz), 4,68 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 0,04 (s, 9H).

Etapa D

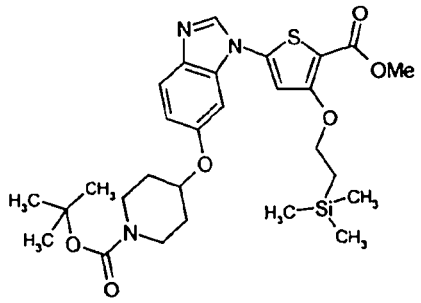
4-({4-Amino-3-[(5-[(metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil)oxi}-2-tienil)amino]fenil}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se agitaron 4-({3-[(5-[(metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tienil)amino]-4-nitrofenil}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (27,95 g, 47,07 mmol) y platino sulfurado (al 5% en peso sobre carbono, 2,75 g, 14,12 mmol) en acetato de etilo (200 ml) en 1 atm de hidrógeno durante 65 h después de lo cual la mezcla se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (26,5 g de producto en bruto). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,64 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,02 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,09 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,03 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 0,02 (s, 9H).

Etapa E

4-{[1-(5-[(Metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se agitaron 4-({4-amino-3-[(5-[(metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tienil)amino]fenil}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (26,5 g de producto en bruto) y una cantidad catalítica de *p*-toluenosulfonato de piridinio (591 mg, 2,35 mmol) en ortoformiato de trimetilo/éter dietílico (113 ml: 50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h después de lo cual la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, dando el compuesto del título 27,0 g (al 99% durante 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 2,2, 8,9 Hz), 4,62 (m, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 0,05 (s, 9H); EM (IEN): 574 $[M+H]^+$.

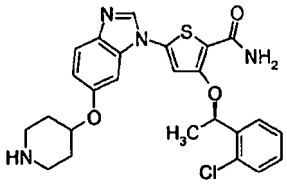
Etapa F

4-[(1-{4-Hidroxi-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Compuesto del Título)

A una solución de 4-{[1-(5-[(metiloxi)carbonil]-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (27 g, 47 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en tetrahidrofurano (52 ml, 52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna produjo 16,5 g (al 74%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2:3 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 2,3, 8,9), 4,63 (m, 1H), 3,77 (s, 3H) 3,61 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); EM (IEN): 474 $[M+H]^+$.

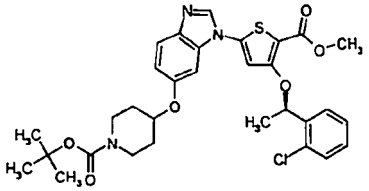
Ejemplo 20

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

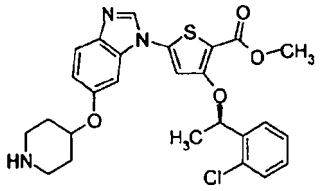
4-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvieron 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,00 g, 4,66 mmol), trifenilfosfina (4,89 g, 18,6 mmol) y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de t-butilo (1,88 g, 9,34 mmol) en diclorometano (50 ml) con agitación y se enfriaron a -10ºC. Se añadió gota a gota mediante una jeringa azodicarboxilato de diisopropilo (1,84 ml, 9,35 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 h y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo el compuesto del título junto con pequeñas cantidades de impurezas. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,7 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,59 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); EM (IEN): 612 $[M+H]^+$.

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 4-[(1-{4-{[(1R-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)-carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo de la Etapa A en diclorometano (60 ml) y se enfrió 0ºC. Se añadió gota a gota mediante un embudo de adición ácido trifluoroacético (15,0 ml, 195 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución 2 N de hidróxido sódico (88 ml). Se usó una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a ~8. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,95 g (al 82% en 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,42 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,58-2,49 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,51-1,39 (m, 2H); EM (IEN): 512 $[M+1]^+$.

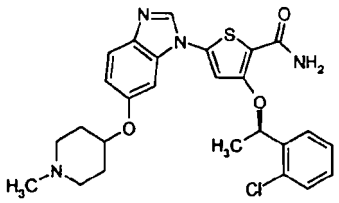
Etapa C

3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,150 g, 0,293 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (12,0 ml, 84,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 80ºC durante 48 h. La solución se concentró y se cargó de nuevo con amoniaco 7 N recién preparado en metanol (12,0 ml, 84,0 mmol) y se calentó a 110ºC durante 72 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,126 g (al 87%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 1,3, 7,8 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,11 (s a, 1 H),7,01 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,96 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,7 Hz), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,41 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,54-1,40 (m,2H); EM (IEN): 497 $[M+H]^+$.

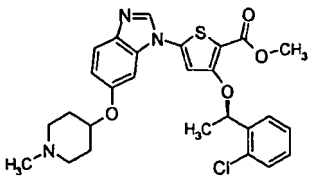
Ejemplo 21

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,260 g, 0,508 mmol) en diclorometano (4 ml) y metanol (2 ml). Se añadieron mediante una jeringa ácido acético (0,035 ml, 0,61 mmol) y formaldehído (0,076 ml, al 37% en agua, 1,0 mmol). Se añadió en una sola porción triacetoxiboro-hidruro sódico (0,161 g, 0,760 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se vertió en diclorometano y bicarbonato sódico acuoso semisaturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,215 g (al 80%) del compuesto del título.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,7 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 526 $[M+H]^+$.

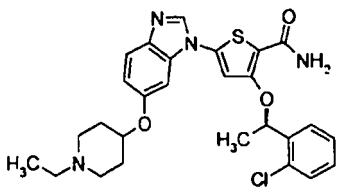
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,214 g, 0,407 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (12,0 ml, 84,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 80ºC durante 2,5 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,208 g (al 100%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,67 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,6 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,02 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,99 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,37 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,71 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,70-1,59 (m, 2H); EM (IEN): 511 $[M+H]^+$.

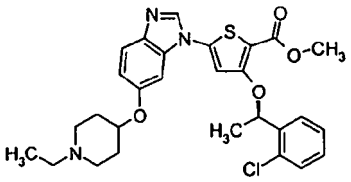
Ejemplo 22

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-etil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-etil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,200 g, 0,391 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron carbonato sódico (0,166 g, 1,57 mmol) y bromuro de etilo (0,29 ml, 3,9 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato sódico acuoso semisaturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 0,164 g (al 78%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,8 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 0,99 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz); EM (IEN): 540 $[M+H]^+$.

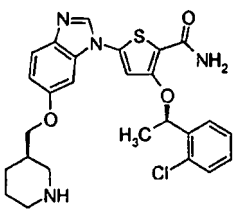
Etapa B

3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-etil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-etil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,8 Hz), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, 1H, *J* = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,95 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 5,96 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,37 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); EM (IEN): 525 $[M+H]^+$.

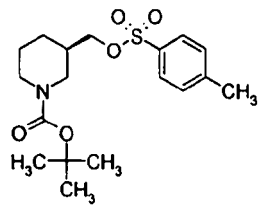
Ejemplo 23

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3R)-3-piperidinilmetil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

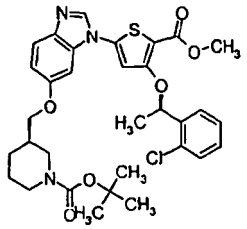
(3R)-3-({[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi}metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió (*3R*)-3-(hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Wirz, B.; Walther, W. Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 1049-1054) (2,67 g, 12,5 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadieron trietilamina (2,60 ml, 18,7 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,153 g, 1,25 mmol) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,57 g, 18,7 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 días y se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 4,41 g (al 95%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,78-7,73 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,72-3,54 (s a, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,30-1,03 (m, 2H).

Etapa B

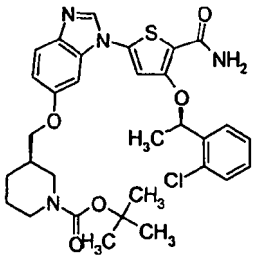
(3R)-3-{[1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se agitaron 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,400 g, 0,933 mmol), (*3R*)-3-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,517 g, 1,40 mmol) y carbonato de cesio (0,456 g, 1,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 60ºC durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 0,574 g (al 98%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,9 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,95 (dd, 1H, *J* = 2,5, 8,7 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,90 (m, 1H), 3,87-5,57 (m a, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,96-2,74 (m a, 2H), 1,94-1,74 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,44-1,23 (m a, 11H); EM (IEN): 626 $[M+H]^+$.

Etapa C

(3H)-3-({[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de (*3R*)-3-{[(1-{4-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,7, *7,7),* 7,61 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,99 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,93 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,87 (m, 1H), 3,83-3,68 (m a, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,93-2,77 (m a, 2H), 1,95-1,76 (m a, 2H), 1,69 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,61 (m, 1H), 1,42-1,22 (m a, 11H); EM (IEN): 611 $[M+H]^+$.

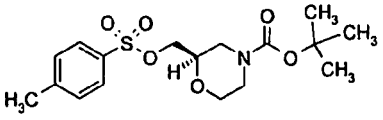
Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3R)-3-piperidinilmetil]-oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (3*R*)-3-({[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (dd, 1H, *J* = 1,3, 7,9 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,00 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,94 (dd, 1H, *J* =2,2, 8,8 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,93 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,75-2,60 (m a, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,55 (m, 1H), 1,31 (m, 1H); EM (IEN): 511 $[M+H]^+$.

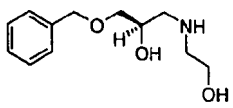
Ejemplo Intermedio 4

(2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Etapa A

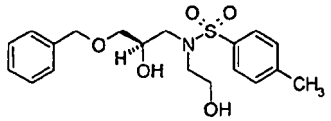
(2R)-1[(2-hidroxietil)amino]-3-(fenilmetil)oxi]-2-propanol



Se disolvió bencil (*R*)-(-)-glicidil éter (3,00 g, 18,3 mmol) en *n*-propanol (30 ml) con agitación. Se añadió mediante una jeringa etanolamina (4,4 ml, 73 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso semisaturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano (2 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,34-7,21 (m, 5H), 4,69 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,44-3,27 (m, 4H), 2,59-2,40 (m, 5H).

Etapa B

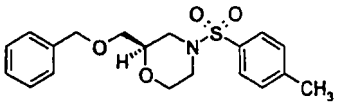
N-(2-Hidroxietil)-N-{(2R)-2-hidroxi-3-[(fenilmetil)oxi]propil}-4-metilbencenosulfonamida



Se disolvió (*2R*)-1-[(2-hidroxietil)amino]-3-[(fenilmetil)oxi]-2-propanol de la Etapa A en diclorometano (120 ml) y se enfrió a 0ºC con agitación. Se añadió trietilamina (5,10 ml, 36,6 mmol) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,84 g, 20,1 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 5 h. La reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 4,85 g (al 70% en 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,69-7,62 (m, 2H), 7,41-7,24 (m, 7H), 5,11 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 4,82 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz), 4,46 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,34 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H, *J* = 7,9, 14,3), 2,37 (s, 3H).

Etapa C

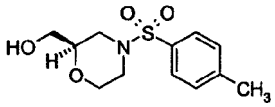
(2R)-4-[(4-Metilfenil)sulfonil]-2-{[(fenilmetil)oxi]metil}-morfolina



Se lavó hidruro sódico (1,28 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 32,0 mmol) con hexanos (2 x) y se añadió tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC con agitación. Se disolvió *N*-(2-hidroxietil)-*N*-{(2*R*)-2-hidroxi-3-[(fenilmetil)oxi]propil}-4-metilbencenosulfonamida (4,85 g, 12,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadió lentamente mediante una jeringa al matraz de reacción. El matraz que contenía previamente el diol se aclaró con más cantidad de tetrahidrofurano (15 ml) y esta solución se añadió mediante una jeringa a la reacción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a 0ºC y se añadió en una sola porción 1-(p-toluenosulfonil)imidazol (2,85 g, 12,8 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0ºC y se interrumpió mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso semisaturado. La mezcla se vertió en un embudo de decantación con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 3,07 g (al 66%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,69-7,61 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,61-3,38 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,08 (dd, 1H, J = 10,4, 11,4 Hz).

Etapa D

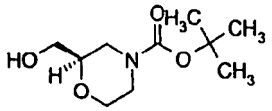
{(2R)-4-[(4-Metilfenil)sulfonil]-2-morfolinil}metanol



Se disolvió (2*R*)-4[(4-metilfenil)sulfonil]-2-{[(fenilmetil)oxi]metil}-morfolina (3,07 g, 8,49 mmol) en acetato de etilo (100 ml) con agitación. Se añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono, 0,452 g) y la reacción se puso en 1 atmósfera de hidrógeno usando un aparato de globo. La reacción se agitó en estas condiciones durante 6 días y se filtró a través de una capa de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y purificación por cromatografía ultrarrápida dio 1,64 g (al 71%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 4,74 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,81 (m, 1H), 3,53-3,32 (m, 5H), 3,26 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Etapa E

(2R)-2-(Hidroximetil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se puso metal sodio (2,78 g, 121 mmol) en un matraz con naftaleno (17,0 g, 133 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) y se sonicó durante 2,5 h, dando una solución de color verde oscuro. En un matraz separado se disolvió ((2R)-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-morfolinil)metanol (1,64 g, 6,04 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfrió a 0ºC. Se añadieron lentamente mediante una jeringa 20 ml de la solución de naftalenuro sódico y la reacción se comprobó por TLC. Se añadieron lentamente mediante una jeringa 5 ml de la solución de naftalenuro sódico. La reacción se agitó durante 5 min y se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (~150 ml). La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con éter dietílico (2 x). Las fases de éter dietílico se descartaron. La fase acuosa se basificó con hidróxido sódico sólido y se extrajo con diclorometano, 4:1 de diclorometano:isopropanol y 4:1 de acetato de etilo:isopropanol. Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo muy poco material y por lo tanto se descartó. A la fase acuosa se le añadieron 100 ml de dioxano y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,32 g, 6,05 mmol). La adición de tres grandes cucharadas de bicarbonato sódico sólido y más cantidad de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,32 g, 6,05 mmol) se siguió de una gran cucharada de hidróxido sódico sólido. La mezcla se agitó durante una noche y la mayor parte del dioxano se retiró al vacío. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,07 g (al 82%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,96-3,75 (m, 3H), 3,66 (dd, 1H, *J* = 3,4, 11,4 Hz), 3,60-3,43 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

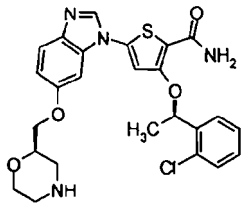
Etapa F

(2H)-2-({[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (*2R*)-2-(hidroximetil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 23, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,78-7,73 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H, *J* = 3,5, 10,8 Hz), 3,97 (dd, 1H, *J* = 6,0, 10,8 Hz), 3,76-3,57 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

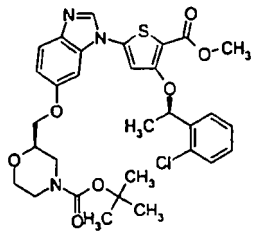
Ejemplo 24

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(2R)-2-morfolinilmetil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

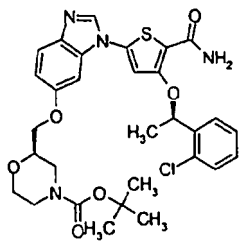
(2R)-2-{[(1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-7H-benzoimidazol-6-il)oxi]metil}-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y (2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 23, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 5,99 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,84 (s a, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,03-2,70 (m a, 2H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,39 (s, 9H); EM (IEN): 628 $[M+H]^+$.

Etapa B

(2R)-2-({[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil}etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}metil}-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de (2R)-2-{[(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]metil}-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 23, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,5), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,95 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,05-3,79 (m, 4H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,02-2,70 (m a, 2H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); 1,38 (s, 9H).

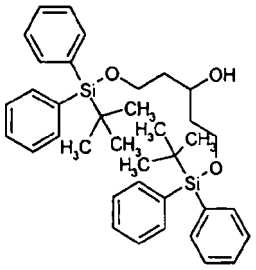
Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(2R)-2-morfolinilmetil]-oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió (2*R*)-2-({[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}metil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,563 g, 0,918 mmol) en diclorometano y se enfrió a 0ºC. Se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml, 18,2 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. En este momento, se añadió más cantidad de ácido trifluoroacético (3-4 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 h más. La reacción se interrumpió mediante la adición de amoniaco 2 N en metanol (40 ml). La mezcla se absorbió sobre Celite y la purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 0,397 g (al 84%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,7 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,47 (dd, 1H, *J* = 1,1, 7,9 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,98 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,93 (dd, 1H, *J* = 2,4, 9,0), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,95 (dd, 1H, *J* = 6,0, 10,3 Hz), 3,88 (dd, 1H, *J* = 4,1, 10,3 Hz), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,1 Hz), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,52 (dd, 1H, *J* = 10,3, 12,1 Hz), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 513 $[M+H]^+$.

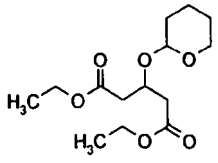
Ejemplo Intermedio 5

2,2,12,12-tetrametil-3,3,11,11-tetrafenil-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-ol



Etapa A

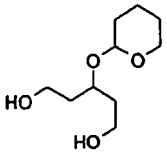
3-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentanodioato de dietilo



Se disolvió 3-hidroxiglutarato de dietilo (5,00 ml, 27,0 mmol) en diclorometano (150 ml) con agitación. Se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (3,00 ml, 32,9 mmol) seguido de *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,339 g, 1,35 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se vertió en bicarbonato sódico acuoso semisaturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró al vacío y se llevó directamente a la siguiente reacción.

Etapa B

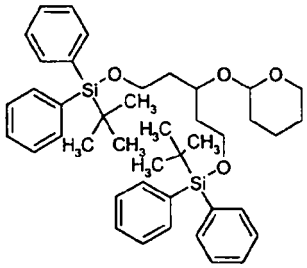
3-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,5-pentanodiol



Un matraz de 3 bocas con un agitador mecánico y un embudo de adición se cargó con hidruro de litio y aluminio (4,10 g, 108 mmol) y éter dietílico (200 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC con agitación. Se disolvió 3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)pentanodioato de dietilo de la etapa anterior en éter dietílico (80 ml) y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua (4,1 ml), hidróxido sódico acuoso 1 N (4,1 ml) y agua (12,3 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y la purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 5,70 g del compuesto del título junto con impurezas sin identificar. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,56 (m, 1H), 4,33 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 4,23 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,51-3,33 (m, 5H), 1,73-1,30 (m, 10H).

Etapa C

2,2,12,12-Tetrametil-3,3,11,11-tetrafenil-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4,10-dioxa-3,11-disilatridecano



Se disolvió 3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-1,5-pentanodiol de la reacción anterior en diclorometano (200 ml) con agitación. Se añadieron imidazol (9,19 g, 135 mmol) y *terc*-butilclorodifenilsilano (14,4 ml, 55,4 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de unos pocos mililitros de metanol. La reacción se vertió en un embudo de decantación y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. El producto acuoso combinado se extrajo adicionalmente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se llevó directamente a la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,68-7,62 (m, 8H), 7,48-7,32 (m, 12H), 4,53 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 5H), 1,50-1,19 (m, 5H), 0,95 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

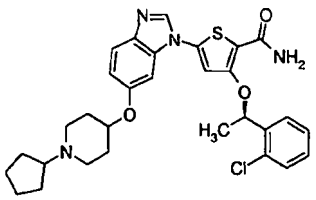
Etapa D

2,2,12,12-tetrametil-3,3,11,11-tetrafenil-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-ol (Compuesto del Título)

Se disolvió 2,2,12,12-tetrametil-3,3,11,11-tetrafenil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-4,10-dioxa-3,11-disilatridecano de la etapa anterior en 100 ml de etanol con agitación. Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,339 g, 1,35 mmol) y la solución se calentó a 60ºC durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo al 50%:hexanos. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo al 50%:hexanos. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se combinaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 14,12 g (al 88% en cuatro etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71-7,63 (m, 8H), 7,45-7,33 (m, 12H), 4,14 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 4H), 1,04 (s, 18H).

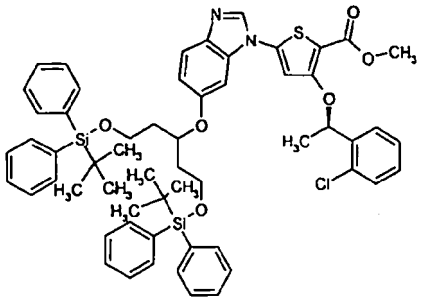
Ejemplo 25

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

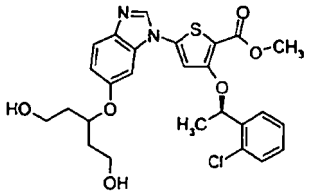
3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-1-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)-silil]oxi}etil)propil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y 2,2,12,12-tetrametil-3,3,11,11-tetrafenil-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-7-ol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 1,3, *7,7* Hz), 7,62-7,51 (m, 5H), 7,47-7,14 (m, 20H), 7,09-7,02 (m, 2H), 5,88 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,91 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,57 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,86 (s, 9H); EM (IEN): 1007 $[M+H]^+$.

Etapa B

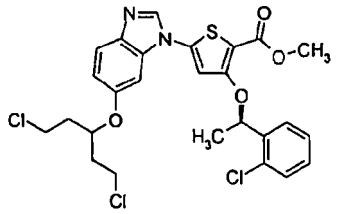
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-1-(2-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]-oxi}etil)propil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,85 g, 1,84 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con agitación. Se añadió mediante una jeringa fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 4,05 ml, 4,05 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,870 g (al 89%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 1,6, 7,9 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 2,2, 8,8 Hz), 5,99 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 4,62 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57-3,44 (m, 4H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EM (IEN): 531 $[M+H]^+$.

Etapa C

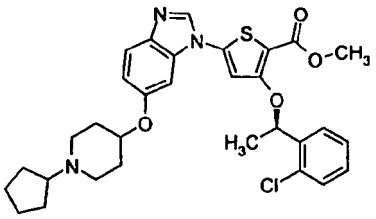
5-(6-{[3-Cloro-1-(2-cloroetil)propil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,150 g, 0,282 mmol) en dicloroetano (5 ml) con agitación. Se añadió cloruro de tionilo (0,21 ml, 2,9 mmol) y la reacción se calentó a 60ºC y se agitó durante 2 h. En este momento, se añadió más cantidad de cloruro de tionilo (2,1 ml, 29 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 0,134 g (al 84%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,7 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,71 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,22-2,04 (m, 4H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 567 $[M+H]^+$.

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvieron 5-(6-{[3-cloro-1-(2-cloroetil)propil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil] oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,160 g, 0,282 mmol) y ciclopentilamina (0,30 ml, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 70ºC durante una noche con agitación. Se añadió yoduro sódico (0,126 g, 0,841 mmol) y la temperatura se aumentó hasta 80ºC. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2,5 días. En este momento, se añadió más cantidad de ciclopentilamina y la agitación continuó durante 24 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato sódico acuoso semisaturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,9 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,98 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,39 (m a, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,55-2,38 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 3H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,62-1,42 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 2H); EM (IEN): 580 $[M+H]^+$.

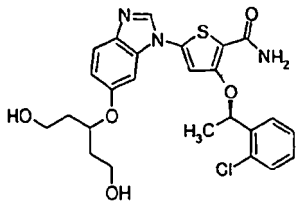
Etapa E

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)-oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(1-ciclopentil-4-piperidinil) oxi]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,25-6,94 (m, 4H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,81-4,47 (m a, 1H), 3,64-3,23 (m a, 4H), 2,25-1,77 (m, 9H), 1,75-1,44 (m, 4H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 565 $[M+H]^+$.

Análogo 3

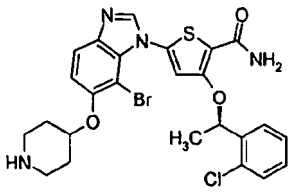
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[3-hidroxi-1-(2-hidroxietil) propil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,65 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,7 Hz), 7,60,(d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,10 (s a, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, *J* = 2,2, 9,0 Hz), 5,99 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,59 (m, 1H), 4,52 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz), 4,49 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz), 3,56-3,42 (m, 4H), 1,86-1,73 (m, 4H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

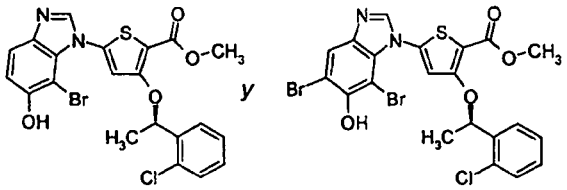
Ejemplo 26

5-[7-Bromo-6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

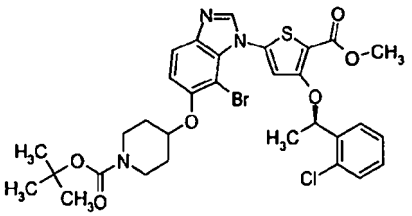
5-(7-Bromo-6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo y 3-{(1R)-1-(2-clorofenil)etil)oxi}-5-(5,7-dibromo-6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,250 g, 0,583 mmol) en ácido acético (5 ml) con agitación. Se añadió gota a gota mediante una jeringa bromo (0,36 ml, solución 1,78 M en ácido acético, 0,64 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico (5 ml). La mezcla se vertió en hidróxido sódico acuoso 1 N (75 ml) y se extrajo con diclorometano (1 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó ambos compuestos del título. Para el 5,7-dibromuro: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,9 Hz), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,82 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,80 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz). Para el 7-bromuro (aislado en forma de una mezcla con material de partida sin reaccionar): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,7 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,48-7,29 (m, 4H), 6,95 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,85 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,81 (s, 3H), 1,59 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz).

Etapa B

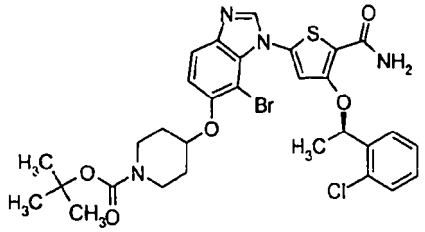
4-[(7-Bromo-1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(7-bromo-6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de t-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 5,83 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,65 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,34-2,26 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,58 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,39 (s, 9H), 1,27-1,16 (m, 2H).

Etapa C

4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-7-bromo-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(7-bromo-1-{4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de t-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,60 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,19 (s a, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,84 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,64 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,68 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,40 (s,9H), 1,27-1,15 (m, 2H).

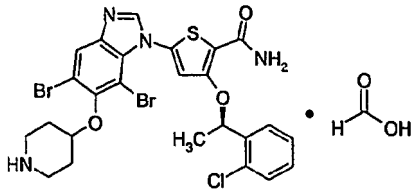
Etapa D

5-[7-bromo-6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidaz-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-7-bromo-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 24, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,60 Hz), 7,60 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,7 Hz), 7,43 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,84 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,44 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,68 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,55-1,44 (m, 2H); EM (IEN): 577 $[M+2H]^+$.

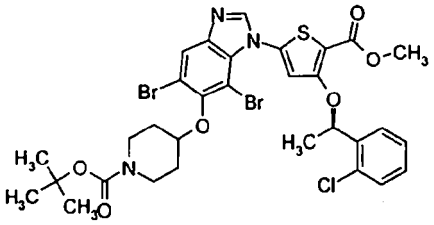
Ejemplo 27

Sal del ácido fórmico de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5,7-dibromo-6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

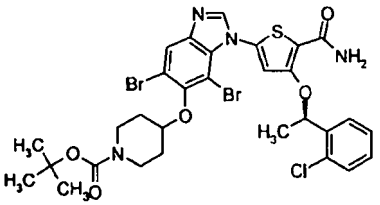
4-[(5,7-Dibromo-1-{4-[[(1R)-1-(2-clorofenil)-etil]-oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il) oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5,7-dibromo-6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de t-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,83 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,31 (m,1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,97-2,81 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,59 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,40 (s, 9H).

Etapa B

4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5,7-dibromo-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(5,7-dibromo-1-{4-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi) carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,57 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,5 Hz), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 1H),7,21 (s a, 1H), 7,12(s, 1H), 5,83 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,30 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,68 (d, 3H, *J* = 6,40 Hz), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa C

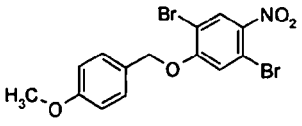
Sal del ácido fórmico de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5,7-dibromo-6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5,7-dibromo-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 24, Etapa C. El material se purificó adicionalmente usando cromatografía de fase inversa con una fase móvil de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Esto condujo al aislamiento del compuesto del título en forma de su

sal del ácido fórmico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,58 (dd, 1H, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,21 (s a, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,84 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 4,22 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,68 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EM (IEN): 655 $[M+H]^+$:

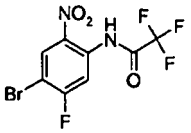
Ejemplo Intermedio 6

1,4-dibromo-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-5-nitrobenceno



Etapa A

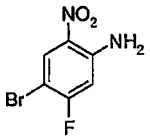
N-(4-Bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



Se disolvió 4-bromo-3-fluoroanilina (5,00 g, 26,3 mmol) en cloroformo (200 ml) con agitación. Se añadió nitrato de amonio (5,05 g, 63,1 mmol) y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición anhídrido trifluoroacético (26,7 ml, 189 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 2 h y se interrumpió mediante la adición gota a gota de bicarbonato sódico saturado hasta que el pH fue de ~8. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 8,26 g (al 95%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,88 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

Etapa B

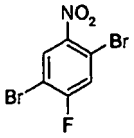
4-Bromo-5-fluoro-2-nitroanilina



Se disolvió *N*-(4-bromo-5-fluoro-2-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en 1,4-dioxano (80 ml) con agitación. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La reacción se calentó a 50ºC y se agitó a esta temperatura durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en éter dietílico y salmuera. Las fases se separaron y el producto acuoso se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 4,46 g (al 76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,2 (d, 1H, J = 7,30 Hz), 7,74 (s a, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 10,7 Hz).

Etapa C

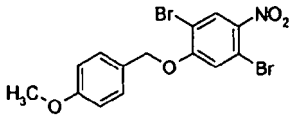
1,4-Dibromo-2-fluoro-5-nitrobenceno



Se disolvió bromuro de cobre (II) (6,37 g, 28,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml) con agitación. Se añadió mediante una jeringa nitrato de t-butilo (5,0 ml, 42 mmol) y la reacción se calentó a 60ºC. Se disolvió 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (4,46 g, 19,0 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y se añadió mediante un embudo de adición durante 15 minutos. La reacción se agitó durante 10 minutos más y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en HCl acuoso 2 N (400 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 4,46 g (al 76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

Etapa D

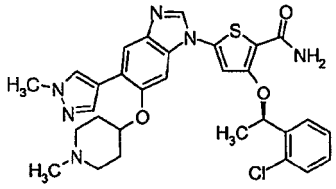
1,4-dibromo-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-5-nitrobenceno



El compuesto del título se preparó a partir de 1,4-dibromo-2-fluoro-5-nitrobenceno y 4-metoxibencil alcohol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

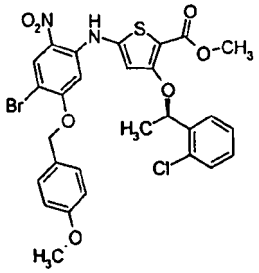
Ejemplo 28

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

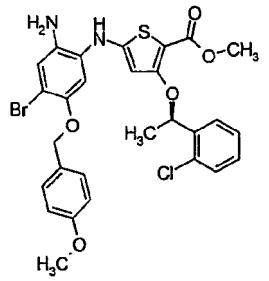
5-{[4-Bromo-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo y 1,4-dibromo-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-5-nitrobenceno mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,77 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 5,06 (AB, 2H, J_{AB} = 19,0 Hz, J_{AB} = 11,6 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Etapa B

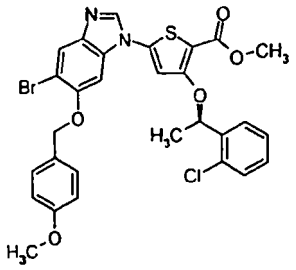
5-{[2-Amino-4-bromo-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-fenil]amino}-3-{[(1R)-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-{[4-bromo-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-nitrofenil]amino}-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,66 (s a, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,44-7,22 (m, 6H), 6,95-6,88 (m, 4H), 5,62 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa C

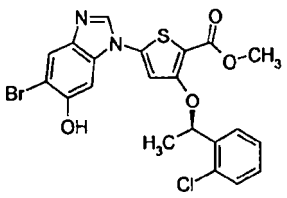
5-[5-Bromo-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2 tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-{[2-amino-4-bromo-5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-fenil]amino}-3-([(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,29 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 5,96 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 5,12 (AB, 2H, J_{AB} = 19,1 Hz, J_{AB} = 11,5 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa D

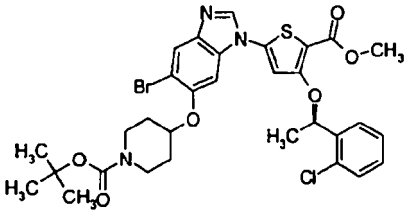
5-(5-Bromo-6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-bromo-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa E. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,42 (s, 1H); 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, J = 1,7, 7,7 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,90 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa E

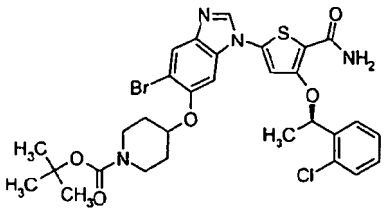
4-[(5-Bromo-1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il) oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de t-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 5,97 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,75 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,40 (s, 9H).

Etapa F

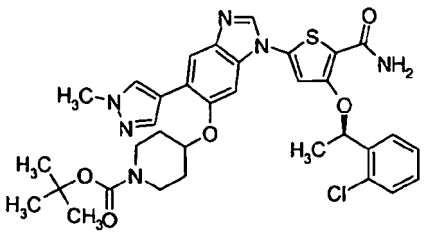
4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5-bromo-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(5-bromo-1-{4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,0, 7,9 Hz), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 5,99 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,71 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,71 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,40 (s, 9H).

Etapa G

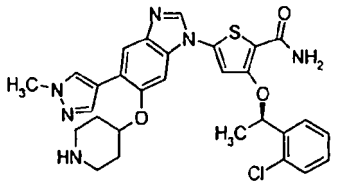
4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5-bromo-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,103 g, 0,152 mmol) en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida con agitación. Se añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,0633 g, 0,304 mmol) seguido de una solución acuosa 1,0 N de Na_2CO_3 (1 ml). Se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,0222 g, 0,0303 mmol) y la reacción se calentó a 80ºC. La reacción se agitó durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo una muestra impura que se llevó a la siguiente etapa. EM (IEN): 677 $[M+H]^+$.

Etapa H

3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 24, Etapa C. La reacción del producto de la primera etapa dio 0,0594 g (al 68% en las 2 etapas) después de la purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,67 (dd, 1H, *J* = 1,6, 7,7 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,50 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,65-1,46 (m, 2H).

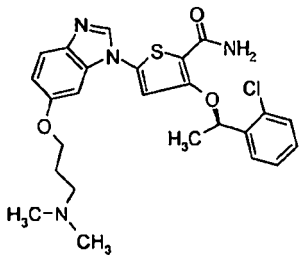
Etapa I

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,9 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,11 (s a, 1H), 6,00 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,63-2,41 (m, 2H), 2,28-2,08 (m, 5H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,84-1,64 (m, 2H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 591 $[M+H]^+$.

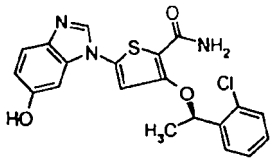
Ejemplo 29

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxil}-5-{6-[3-(dimetilamino)-propoxi]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. EM (IEN): 414,13 $[M+H]^+$.

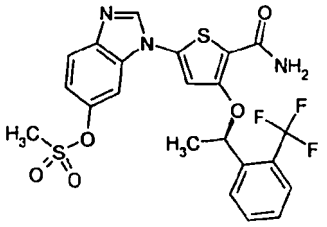
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[3-(dimetilamino)-propoxi]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida (100 mg, 0,233 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina (95,0 mg, 0,582 mmol) y 368 mg (1,17 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante una noche a 60ºC. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó. El disolvente se retiró y la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5%:diclorometano) proporcionó 61,0 mg (al 52%) del compuesto del título en forma de una espuma de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,45 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,40 (t, 1H, 8,0 Hz), 7,32 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 5,96 (c, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,02-3,93 (m, 2H), 2,37 (t, 2H, *J* = 8,0), 2,12 (s, 6H), 1,85 (t, 2H, *J* = 8,0,), 1,70 (d, 3H, *J* = 4,0 Hz); EM (IEN): 501,15 $[M+H]^+$.

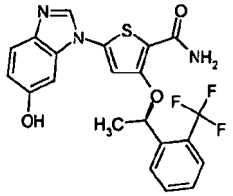
Ejemplo 30

Metanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}-oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-(Trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil)etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. EM (IEN): 448,12 $[M+H]^+$.

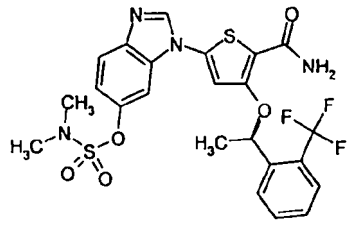
Etapa B

Metanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo (Compuesto del Título)

A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (62 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2,8 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (13 μl, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y después se añadieron trietilamina (0,50 ml) y 4-*N*,*N*-dimetil-aminopiridina (~5 mg). Después de agitar durante 5 h más a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió por vertido en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol del 0 al 10%:cloroformo) seguido de HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 90%:ácido fórmico al 0,1%/agua) produjo 44 mg (al 60%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,31 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,45 (s a, 1H); 5,86 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,17 (s, 3H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IQPA): 525,87$[M+H]^+$.

Ejemplo 31

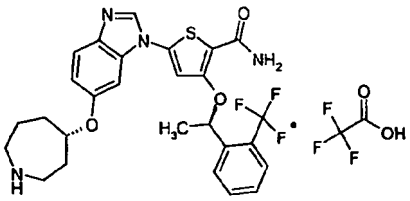
Dimetilsulfamato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tienil]-1-H-benzoimidazol-6-ilo



A una solución enfriada (0ºC) de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (60 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,7 ml) se le añadieron trietilamina (0,20 ml) y cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoílo (37 μl, 0,35 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. En este momento, se añadieron una porción más de trietilamina (200 ml) y cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoílo (36 μl, 0,34 mmol) junto con 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina (~5 mg). Después de agitar durante 20,67 h más a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió por vertido en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol del 0 al 10%:cloroformo) seguido de HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 90%:ácido fórmico al 0,1% en agua) produjo 48 mg (al 65%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,22 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,89-5,85 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 1,81 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IQPA): 554,90 $[M+H]^+$.

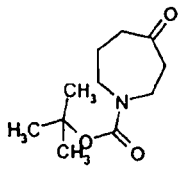
Ejemplo 32

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-{6-[4S)-hexahidro-1H-azepin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

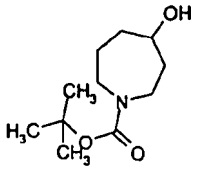
4-Oxohexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de clorhidrato de hexahidro-4*H*-azepin-4-ona (732 mg, 4,89 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) se le añadieron trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,60 g, 7,34 mmol). La reacción se calentó a 60ºC durante 4 h y después se añadieron más cantidad de trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,07 g, 4,89 mmol). Después de 2 h más de agitación a 60ºC, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 100%:hexanos) produjo 970 mg (al 93%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,58 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa B

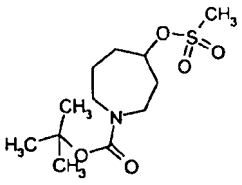
4-Hidroxihexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-oxohexahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (970 mg, 4,55 mmol) en metanol (23 ml) se le añadió resina de borohidruro soportada con polímero (3,16 mmol/g, 1,15 g, 3,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 67,67 h y después se filtró para retirar la resina, lavando con diclorometano (2 x 20 ml). El eluyente se concentró, produciendo 902 mg (al 92%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,88 (m, 1H), 3,53-3,20 (m, 4H), 2,03-1,61 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (s a, 1H).

Etapa C

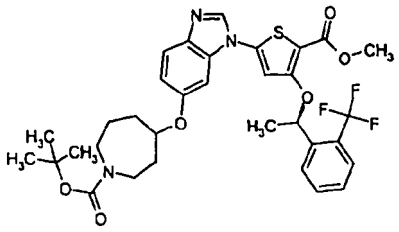
4-[(Metilsulfonil)oxi]hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-hidroxihexahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (902 mg, 4,19 mmol) en diclorometano (12,5 ml) se le añadieron trietilamina (875 μl, 6,28 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (390 ml, 5,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se diluyó con diclorometano (20 ml). La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se decantó y se concentró, produciendo 1,19 g (al 97%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,91 (m, 1H), 3,53-3,32 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,07-1,90 (m, 5H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa D

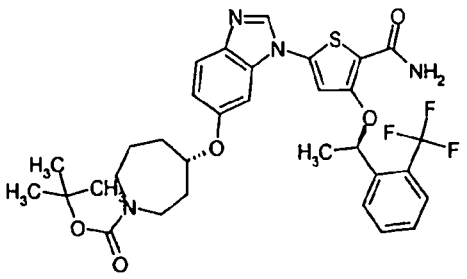
4-({1-[5-[(Metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}oxi) hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (250 mg, 0,541 mmol) y 4-[(metilsulfonil)oxi]hexahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (174 mg, 0,593 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (264 mg, 0,810 mmol). La reacción se calentó a 60ºC durante 26 h. Después, se añadió una porción más de 4-[(metilsulfonil)oxi]-hexahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (40 mg, 0,14 mmol) y la reacción se agitó a 60ºC durante 5 h más. Después, la mezcla se diluyó con salmuera:agua (1:1, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida produjo 316 mg (al 89%) del compuesto del título. EM (IEN): 660,29 $[M+H]^+$.

Etapa E

(4S)-4-({1-[5-(Aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}oxi) hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-({1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil] etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}oxi)hexahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. El compuesto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (2-propanol al 15%:hexanos) para separar la mezcla de diastereómeros en los diastereómeros individuales. Se proporcionan detalles para el otro diastereómero en el Ejemplo 33, EM (IEN): 646,40 $[M+H]^+$.

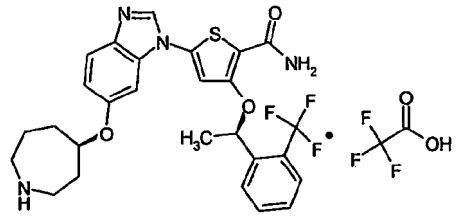
Etapa F

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-{6-[(4S)-hexahidro-1H-azepin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (4S)-4-({1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil) etil}oxi)-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il}oxi)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,81 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 4H), 7,47 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,30 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* = 2,1, 8,9 Hz), 6,85 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,76 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); EM (IEN): 545,25 $[M+H]^+$.

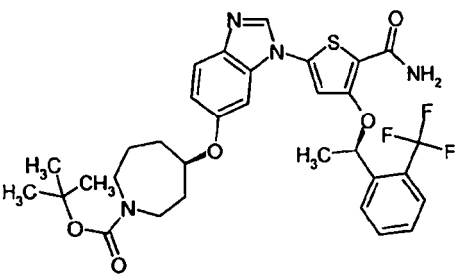
Ejemplo 33

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-(Trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-{6-[(4R)-hexahidro-1H-azepin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

(4R)-4-({1-[5-(Aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}oxi) hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó por separación de su diastereómero como se ha descrito en el Ejemplo 32, Etapa E. EM (IEN): 646,40 $[M+H]^+$.

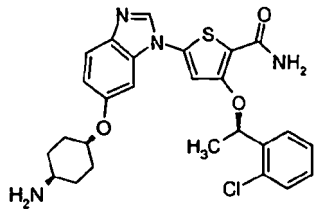
Etapa B

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etil]oxi}-5-{6-[(4R)-hexahidro-1H-azepin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (4*R*)-4-({1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}oxi)hexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s a, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,78-7,62 (m, 4H), 7,48 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,32 (s a, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,89 (s a, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,74 (m, 1H), 3,49-3,26 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,20-1,99 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 545,24 $[M+H]^+$.

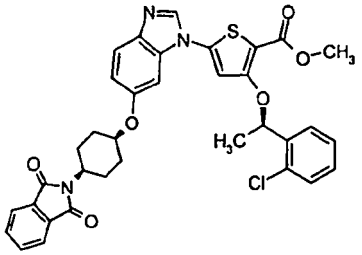
Ejemplo 34

5-{6-[(Cis-4-aminoclohexil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[cis-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)ciclohexil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y la bibliografía conocida de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-bisoindolo-1,3(2*H*)-di-ona mediante un procedimiento análogo al Ejemplo Intermedio 3, Etapa B. EM (IEN): 656 $[M+H]^+$.

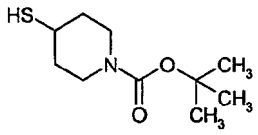
Etapa B

5-{6-[(Cis-4-aminociclohexil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[cis-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)ciclohexil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. EM (IEN): 511 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,25-7,04 (m, 4H), 5,95 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,58 (s a, 1H), 3,18-3,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 9H), 1,20 (s, 2H).

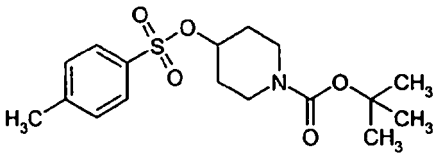
Ejemplo Intermedio 7

4-Mercaptopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A

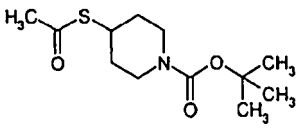
4-{[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 49,7 mmol) y cloruro de *p*-metilbencenosulfonilo (11,8 g, 62,1 mmol) en piridina (50 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La recristalización en hexanos produjo 14,48 g (al 82%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,80-7,76 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Etapa B

4-(Acetiltio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-{[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,4 g, 40,5 mmol) y tioacetato potásico (23,1 g, 202,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se dejó en agitación a 50ºC durante 14 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 5%:hexanos) produjo 7,52 g (al 72%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,73-3,64 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,09-2,92 (s a, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,83-1,*77* (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

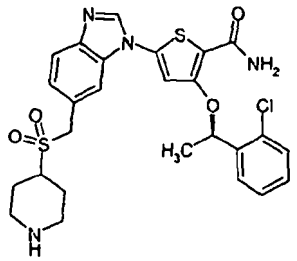
Etapa C

4-Mercaptopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto del Título)

Se añadió gota a gota una solución de metóxido sódico (70 ml, 0,5 M en metanol, 35 mmol) a una solución en agitación de 4-(acetiltio)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,52 g, 29,0 mmol) en metanol (120 ml) a 0ºC. La reacción se dejó en agitación a 0ºC durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo al 10%:hexanos) produjo 5,35 g (al 85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,82-3,74 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,64 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H), 1,37 (s,9H).

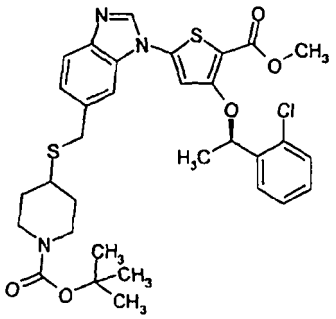
Ejemplo 35

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(piperidin-4-isulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

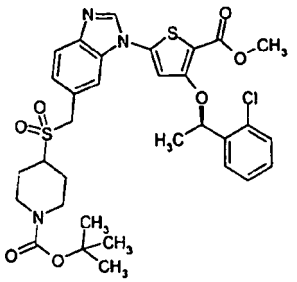
4-[({1-[4-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}metil)tio]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,843 g, 1,83 mmol), 4-mercaptopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,456 g, 2,10 mmol) y carbonato potásico (0,694 g, 5,02 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 60ºC durante 14 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo 1,23 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,60 (s a, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 5,96 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,94 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B

4-[({1-[4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

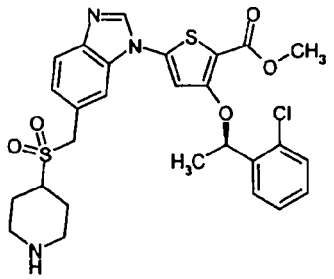


Una solución de 4-[({1-[4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metil)tio]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,23 g, 1,92 mmol) en diclorometano (35 ml) a -10ºC se trató con ácido m-cloroperoxibenzoico (0,662 g, 3,84 mmol) en porciones. Después de agitar durante 1 h a -10ºC, la reacción se calentó rápidamente a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). Los componentes de la reacción ácida se extrajeron en bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo 1,26 g (al 98%) del compuesto del título en forma

de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 4H), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,65 (s a, 2H), 4,08-3,99 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86-2,72 (s a, 2H), 2,10-2,02 (s a, 2H), 1,63 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,53-1,43 (m,2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una solución de 4-[({1-[4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,26 g, 1,87 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató gota a gota mediante una jeringa con ácido trifluoroacético (6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, produciendo 1,23 g (al 100%) el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 5,92 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,59 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,14-3,00 (s a, 3H), 1,99-1,92 (s a, 2H), 1,61 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,56-1,44 (m, 2H).

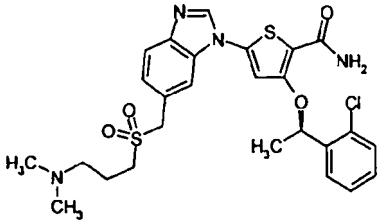
Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-(piperidin-4-ilsulfonil)-metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,60 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 5,95 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,98-1,90 (s a, 2H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,54-1,44 (m, 2H); EM (IEN): 559 $[M+H]^+$.

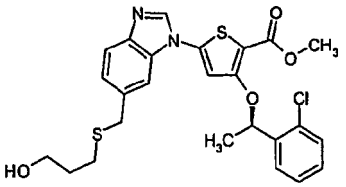
Ejemplo 36

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi)-5-[6-({[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

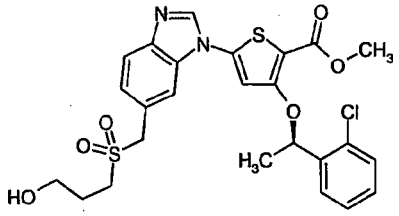
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3-hidroxipropil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-mercapto-1-propanol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 5,96 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,44 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 3,87 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa B

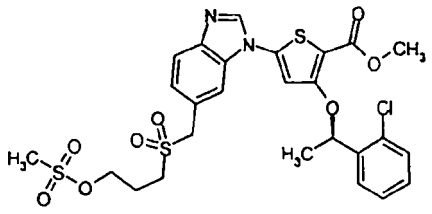
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3-hidroxipropil)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3-hidroxipropil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,69 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,46-7,30 (m, 4H), 5,93 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,66-4,61 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,61 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa C

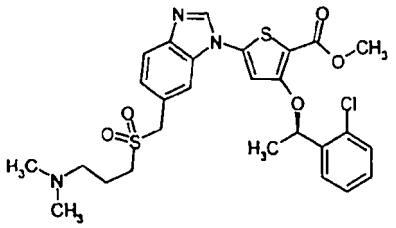
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[({3-[(metilsulfonil)oxi]propil}sulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,699 g, 4,02 mmol) a una solución en agitación de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-5-(6-{[(3-hidroxipropil)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,47 g, 2,68 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 8,03 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0ºC. Después de agitar durante 0,5 h, la reacción se interrumpió con agua (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 1,73 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,93 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,73-4,65 (m, 2H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,61 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una solución de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[({3-[(metilsulfonil)oxi]propil}sulfonil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,40 mmol) en dimetilamina (2 N en THF, 8 ml, 4 mmol) se calentó a 60ºC durante 14 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,230 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido: EM (IQPA): 576 $[M+H]^+$.

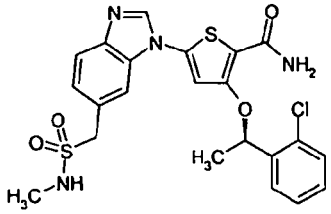
Etapa E

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}metil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,25(s, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,93 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 4,65-4,56 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,78-1,70 (m, 5H); EM (IEN): 561 $[M+H]^+$.

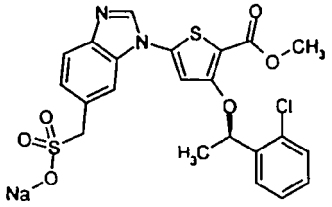
Ejemplo 37

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(metilamino)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

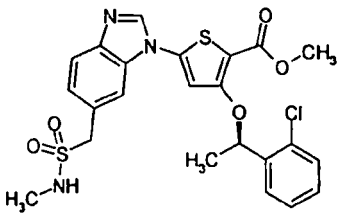
{1-[4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}metanosulfonato sódico



Se añadió una solución de sulfito sódico (0,50 g, 3,94 mmol) en agua (10 ml) a una solución de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,82 g, 3,94 mmol) en acetona (10 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 14 h. El disolvente se retiró al vacío, produciendo 2,12 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 5,95 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Etapa B

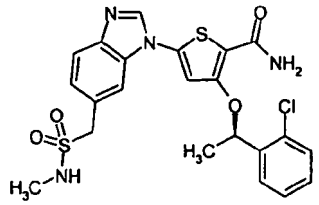
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(metilamino)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una solución de {1-[4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metanosulfonato sódico (0,26 g, 0,49 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató secuencialmente con metilamina (0,2 ml, 2 N en THF, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (0,2 ml, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La cromatografía ultrarrápida produjo 23 mg (al 9%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,39-7,23 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 5,81 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,35 (s, 2H), 3,99 (c, 1H, *J* = 5,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 2,68 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

Etapa C

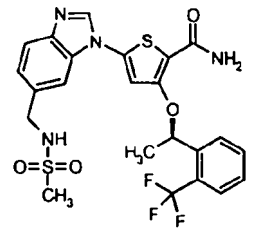
3-{[(1H)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(metilamino)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(metilamino)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,05 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,48-4,40 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 505 $[M+H]^+$.

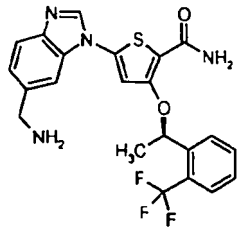
Ejemplo 38

5-(6-{[(Metilsulfonil)amino]metil)-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

5-[6-(Aminometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0,50 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (100 ml, 700,0 mmol) en un recipiente de reacción de vidrio de alta presión cerrado herméticamente se calentó a 80ºC durante ~36 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 10%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 214 mg (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* =7,87 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, *J* = 8,23 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,59 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, *J* = 9,15 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,75 (d, 3H, *J* = 6,22 Hz).

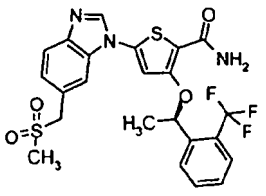
Etapa B

5-(6-{[(Metilsulfonil)amino]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

A una solución en agitación enfriada (0ºC) de 5-[6-(aminometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (78,5 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió trietilamina (30,0 μl, 0,21 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (15,0 μl, 0,19 mmol) en diclorometano (1 ml). La reacción se agitó durante 1 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 10%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 17 mg (al 18%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,05 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,23 Hz), 7,14 (s, 2H), 5,95-5,90 (m, 1H), 4,26 (d, 2H, *J* = 5,12 Hz), 2,83 (s, 3H), 1,75 (d, 3H, *J* = 6,22 Hz); EM (IEN): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

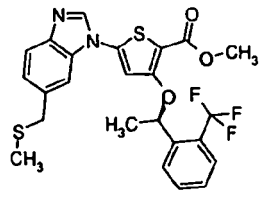
5-{6-[(metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Ruta 1

Etapa A

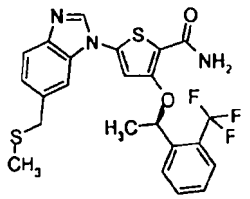
5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una mezcla en agitación de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml) se le añadió tiometóxido sódico (37 mg, 0,52 mmol). La reacción se agitó 30 min, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (5 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 60%:hexanos), dando 147 mg (al 72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 507 $[M+H]^+$.

Etapa B

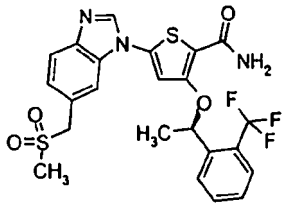
5-{6-[(Metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadieron una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (144,0 mg, 0,28 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (18 ml, 126,0 mmol). El matraz se cerró herméticamente y después se calentó a 80ºC durante ~16 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 3%:diclorometano con hidróxido de amonio al 1%), dando 130 mg (al 93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color oro blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,68 Hz), 7,85 (s a, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 8,23 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,68 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,15 (s a, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,94 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (d, 3H, J = 6,22 Hz); EM (IEN): 492 $[M+H]^+$.

Etapa C

5-{6-[(Metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida

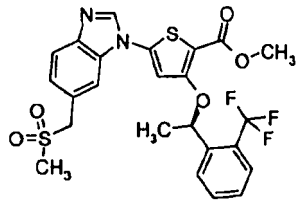


A una solución en agitación enfriada (-10ºC) de 5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (76 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (70 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó 30 min, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con cloroformo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua, se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5%:diclorometano con hidróxido de amonio al 1%), dando 78 mg (al 96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,85 (s a, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 5,95-5,89 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,75 (d, 3H, J = 6,04 Hz); EM (IEN): 524 $[M+H]^+$.

Ruta 2

Etapa A

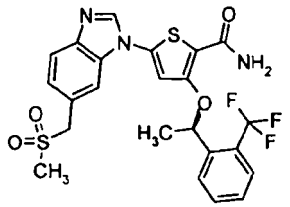
5-{6-[(Metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadieron una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (4,53 g, 9,17 mmol), sal sódica del ácido metanosulfónico (2,81 g, 27,5 mmol) y etanol (40,0 ml). El matraz se cerró herméticamente y después se calentó a 85ºC durante ~16 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 35%: hexanos), dando 4,54 g (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,82-7,70 (m, 4H), 7,53 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 5,95 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 6,204 Hz); EM (IEN): 539 $[M+H]^+$.

Etapa B

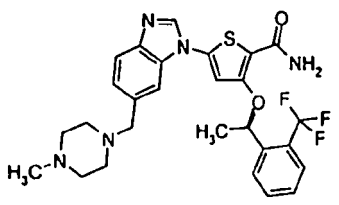
5-{6-[(Metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadió una mezcla de 5-{6-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (4,53 g, 8,42 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (250,0 ml, 1,75 mol). El matraz se cerró herméticamente y después se calentó a 85ºC durante ~36 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se combinó con un segundo lote de 5-{6-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (4,11 g, 7,63 mmol), que también se había tratado con amoniaco 7 N en metanol (200,0 ml, 1,40 mol) en un matraz de reacción de vidrio de alta presión a 85ºC durante ~36 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se abrió. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron al vacío y después se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 7,47 g (al 89%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

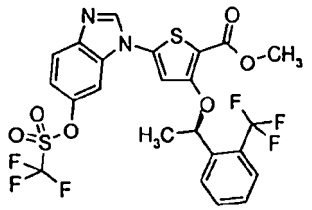
5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida



Ruta 1

Etapa A

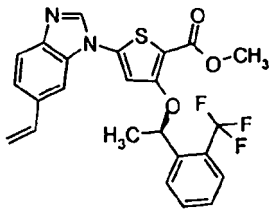
3-({(1H)-1-[2-(Trifluorometil)fenil]etil}oxi)-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilate de metilo



A una solución en agitación enfriada (0ºC) de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-(2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,49 g, 5,38 mmol) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,06 g, 5,76 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo del 5 al 40%:hexanos), dando 3,12 g (al 98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,56-7,43 (m, 3H), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,10 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, *J* = 6,22 Hz); EM (IEN): 595 $[M+H]^+$.

Etapa B

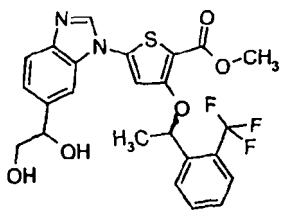
3-{(1H)-1-[2-Trifluorometil)fenil]etoxi}-5-(6-vinil-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato



A una mezcla de 3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (20,69 g, 34,83 mmol), viniltrifluoroborato potásico (5,6 g, 42,10 mmol) y trietilamina (4,85 ml, 34,86 mmol), en agitación a temperatura ambiente en *n*-propanol (175 ml) se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (570 mg, 0,70 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo, se agitó durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 10 al 50%:hexanos), dando 12,98 g (al 79%) del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H, *J* = 10,90 y 17,67 Hz), 6,00 (c, 1H, *J* = 5,98 Hz), 5,86 (d, 1H, *J* = 17,58 Hz), 5,31 (d, 1H, *J* = 10,99 Hz), 3,83 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, *J* = 6,04 Hz); EM (IEN): 473 $[M+H]^+$.

Etapa C

5-[6-(1,2-Dihidroxietil-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo

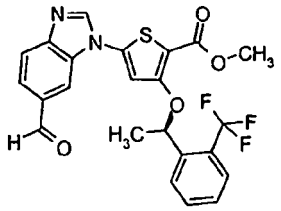


A una solución en agitación de 3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}-5-(6-vinil-1*H*-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (12,97 g, 27,47 mmol) en 3:1 de acetona:agua (275 ml) se le añadió N-óxido de 4-metilmor-

folina (3,87 g, 32,95 mmol) seguido de una solución al 2,5% en peso de tetraóxido de osmio en 2-metil-2-propanol (6,88 ml, 0,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y después se interrumpió con sulfito sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 14,3 g del compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (d, 1H, J = 1,10 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,95 (c, 1H, J = 5,98 Hz), 5,35 (t, 1H, J = 3,57 Hz), 4,73-4,64 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 1,66 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 50 $[M+H]^+$.

Etapa D

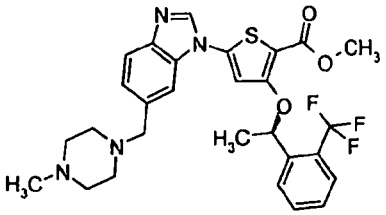
5-(6-Formil-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una solución de 5-[6-(1,2-dihidroxietil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (13,9 g, 27,47 mmol) en 1:1:1 de diclorometano:agua:metanol (180 ml) se le añadió peryodato sódico (8,81 g, 41,20 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 45 min y después se vertió a través de papel de filtro, lavando el sólido con diclorometano. Después, el filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 13,09 g del compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 5,98 (c, 1H, J = 6,10 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,66 (d, 3H, J = 6,22 Hz); EM (IEN): 475 $[M+H]^+$.

Etapa E

5-{6-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de 5-(6-formil-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (11,15 g, 23,52 mmol), *N*-metilpiperazina (4,32 ml, 47,01 mmol) y ácido acético (1,61 ml, 37,4 mmol) en !s icloroetano (120 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,50 g, 35,39 mmol). La reacción se agitó durante 3,0 h y después se añadió carbonato potásico acuoso al 5%. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 13,1 g (al 100%) del compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,55 (t, 1H, J = 7,59 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 5,97 (c, 1H, J = 6,16 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,60-2,30 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,65 (d, 3H, J = 6,22 Hz); EM (IEN): 559 $[M+H]^+$.

Etapa F

5-{6-[4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

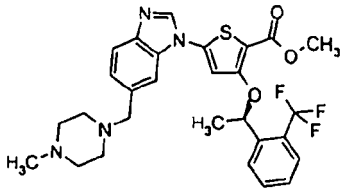
A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadió una mezcla de 5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (15,82 g, 28,35 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (250 ml, 1,75 mol). El matraz se cerró herméticamente y después se calentó a 80ºC durante ~40 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, (metanol del 2 al 8%:diclorometano con hidróxido sódico al

1%), dando 14,11 g (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz), 7,86 (s a, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,23 Hz), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,68 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,42 Hz), 7,15 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,10 Hz), 3,52 (s, 2H), 2,45-2,20 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, *J* = 6,22 Hz); EM (IEN): 544 $[M+H]^+$.

Ruta 2

Etapa A

5-{6-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,30 mmol) en dioxano (1,0 ml) se le añadió *N*-metilpiperazina (50 μl, 0,45 mmol). La reacción se calentó a 60ºC durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 10%:diclorometano con hidróxido de amonio al 1%), dando 134 mg (al 79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 559 $[M+H]^+$.

Etapa B

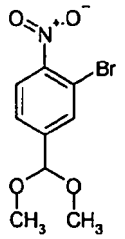
5-{6-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título puede prepararse usando un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 1, Etapa F. EM (IEN): 544 $[M+H]^+$.

Ruta 3

Etapa A

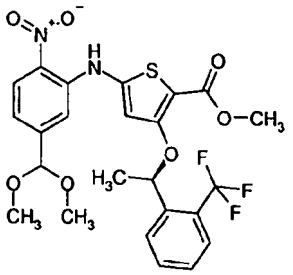
4-[bis(metiloxi)metil]-2-bromo-1-nitrobenceno



Una solución de 3-bromo-4-nitrobenzaldehído (7,97 g, 34,6 mmol), que se preparó de manera análoga al procedimiento bibliográfico (Katritzky, A.R.; Xie, L. Tetrahedron Letters 1996, 37, 347-350), ortoformiato de trimetilo (11,4 ml, 104 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico hidrato (329 mg, 1,73 mmol) en metanol (69 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso saturado (1 ml) y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 25%:hexanos) proporcionó 8,76 g (al 92%) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,38 (s, 6H).

Etapa B

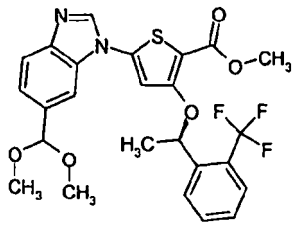
5-({5-[bis(metiloxi)metil]-2-nitrofenil}amino)-3-({(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (117 mg, 0,127 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino) xanteno (162 mg, 0,280 mmol), 5-amino-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,31 g, 6,69 mmol), 4-[bis(metiloxi)metil]-2-bromo-1-nitrobenceno (1,76 g, 6,37 mmol) y carbonato de cesio (10,39 g, 31,89 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se preparó en un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno. El matraz se evacuó, se recargó tres veces con nitrógeno y después se agitó a 60ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (100 ml) y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 5 al 75%:hexanos) proporcionó 2,79 g (al 81%) del compuesto del título en forma de una espuma de color rojo. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,63 (s a, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,73 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IEN): 541 $[M+H]^+$.

Etapa C

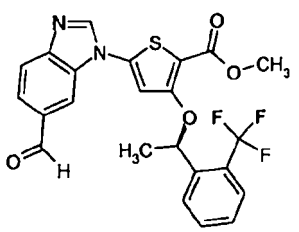
5-{6[bis(metiloxi)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 5-({5-[bis(metiloxi)metil]-2-nitrofenil}amino)-3-({(1*R*-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,71 g, 5,01 mmol) en ortoformiato de trimetilo (50 ml) en una botella Fischer-Porter se le añadieron *p*-toluenosulfonato de piridinio (126 mg, 0,501 mmol) y platino sulfurado sobre carbono (Pt al 5% en peso, 977 mg, Pt 0,250 mmol). La mezcla se hidrogenó en un aparato de hidrogenación Fischer-Porter a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno hasta que la captación de hidrógeno cesó (17 h). La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado para retirar el catalizador, lavando con diclorometano (75 ml). El eluyente se concentró, produciendo 2,61 g (al 100%) del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color naranja, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN): 521 $[M+H]^+$.

Etapa D

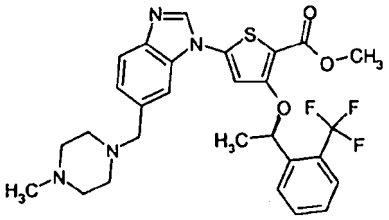
5-(6-Formil-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 5-{6-[bis(metiloxi)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-({(1*R)*-1-(2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo en bruto (2,61 g, 5,01 mmol) (de la Etapa C, anterior) en acetona (20 ml) y agua (5 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (126 mg, 0,501 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se vertió en agua (30 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo del 30 al 100%:hexanos) proporcionó 1,37 g (al 58%, 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 475 $[M+H]^+$.

Etapa E

5-{6-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título puede prepararse usando un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 1, Etapa E.

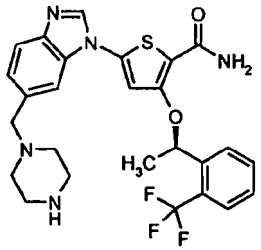
Etapa F

5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título puede prepararse usando un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 1, Etapa F.

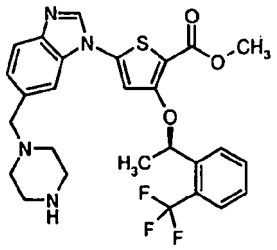
Ejemplo 41

5-[6-(Piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo y piperazina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 2, Etapa A. EM (IEN): 545 $[M+H]^+$.

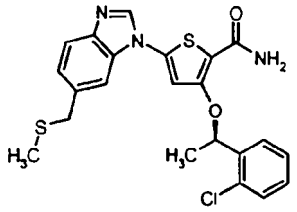
Etapa B

5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,67-2,63 (m, 4H), 2,29-2,24 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 530 $[M+H]^+$.

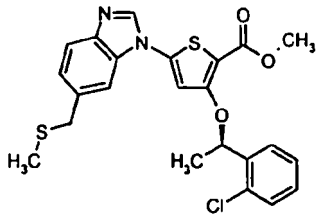
Ejemplo 42

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxil}-5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 39, Ruta 1, Etapa A. EM (IEN): 473 $[M+H]^+$.

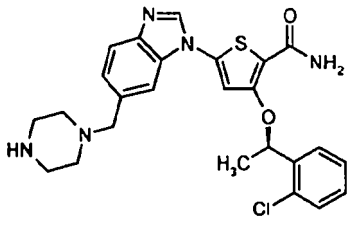
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,53 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,01-5,95 (m,1 H), 3,82 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,73 (d, 3H, J = 6,41 Hz); EM (IEN): 458 $[M+H]^+$.

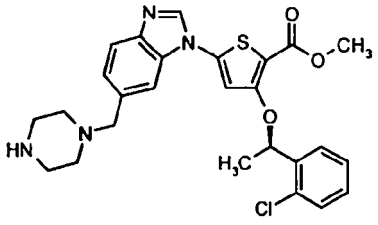
Ejemplo 43

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo y piperazina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 2, Etapa A. EM (IEN): 511 $[M+H]^+$.

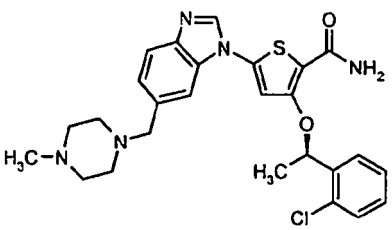
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,00-5,95 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,68-2,63 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,73 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 496 $[M+H]^+$.

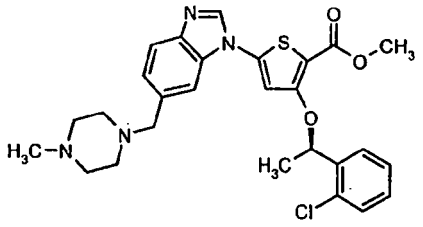
Ejemplo 44

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo y N-metilpiperazina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 40, Ruta 2, Etapa A. EM (IEN): 525 $[M+H]^+$.

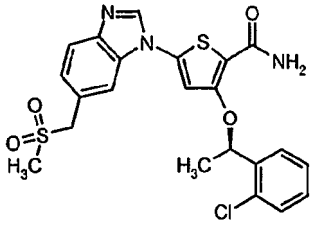
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,51-7,35 (m, 4H), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,24 Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,00-5,95 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,42-2,22 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz); EM (IEN): 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

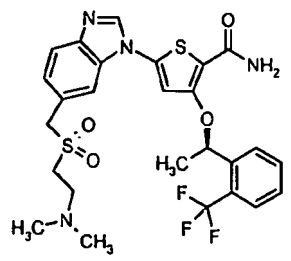
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(metiltio)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 39, Ruta 1, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, *J* = 8,24 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,41 Hz); EM (IEN): 490 $[M+H]^+$.

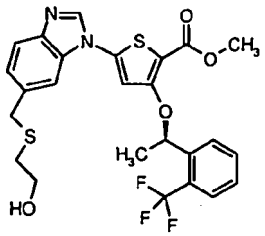
Ejemplo 46

5-[6-({[2-(Dimetilamino)etil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

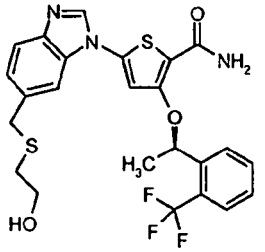
5-(6-{[(2-hidroxietil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



A una solución en agitación de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (494 mg, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) se le añadieron 2-mercaptoetanol (90 μl, 1,3 mmol) y carbonato potásico (240 mg, 1,7 mmol). La reacción se calentó a 60ºC durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (5 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando 429 mg (al 80%) del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo claro. EM (IEN): 537 $[M+H]^+$.

Etapa B

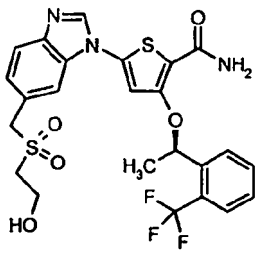
5-(6-{[(2-Hidroxietil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-{[(2-hidroxietil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. EM (IEN): 522 $[M+H]^+$.

Etapa C

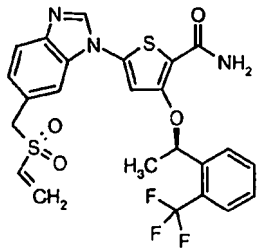
5-(6-{[(2-Hidroxietil)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-{[(2-hidroxietil)tio]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 39, Ruta 1, Etapa C. EM (IEN): 554 $[M+H]^+$.

Etapa D

3-({(1R)-1-[2-(Trifluorometil)fenil]etil}oxi)-5-{6-[(vinilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



A una solución en agitación enfriada (0ºC) de 5-(6-{[(2-hidroxietil)sulfonil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}-oxi)tiofeno-2-carboxamida (310 mg, 0,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (50 μl, 0,65 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadió trietilamina (345 μl, 2,46 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a 0ºC y después durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 7%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 274 mg (al 92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro. EM (IEN): 536 $[M+H]^+$.

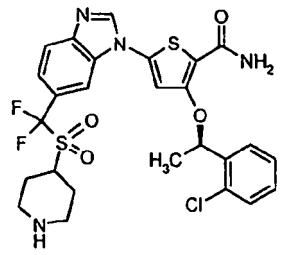
Etapa E

5-[6-({[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi) tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

Una mezcla de 3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-5-{6-[(vinilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (141 mg, 0,26 mmol) y dimetilamina 2 N en tetrahidrofurano (14 ml, 28,0 mmol) en un recipiente de reacción de vidrio de alta presión cerrado herméticamente se calentó a 75ºC durante ~2 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 7%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 142 mg (al 93%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,5 (t, 1H, J = 7,60 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 2H), 3,19 (t, 2H, J = 7,05 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,05 Hz), 2,13 (s, 6H), 1,75 (d, 3H, J = 6,04 Hz); EM (IEN): 581 $[M+H]^+$.

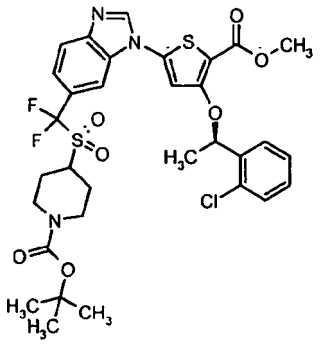
Ejemplo 47

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

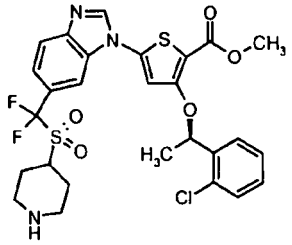
4-{[{1-[4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}(difluoro)metil] sulfonil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución en agitación enfriada (-78ºC) de 4-[({1-[4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (913 mg, 1,35 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (1,28 g, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en tetrahidrofurano, 3,0 ml, 3,0 mmol) durante 1 h. La reacción se agitó durante 5 h a -78ºC y después durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con tetrahidrofurano y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 50%:hexanos), dando 163 mg (al 17%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN): 710 $[M+H]^+$.

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-{[{1-[4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metoxicarbonil)tien-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}(difluoro)-metil]-sulfonil}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,22 mmol) y ácido trifluoroacético al 10% en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 10%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 93 mg (al 67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN): 610 $[M+H]^+$.

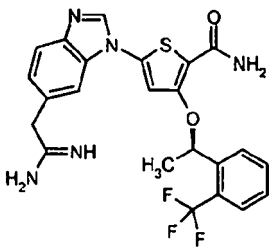
Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(piperidin-4-ilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,42), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, J = 1,47, 7,69 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 1,47, 8,61 Hz), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,72 (d, 3H, J = 6,41 Hz), 1,69-1,58 (m, 2H); EM (IEN): 595 $[M+H]^+$.

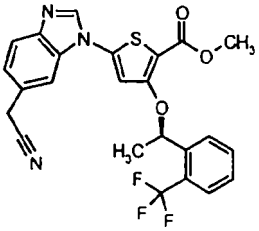
Ejemplo 48

5-[6-(2-Amino-2-iminoetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

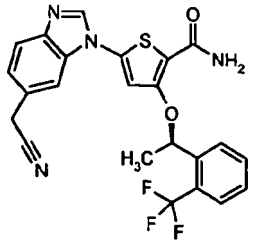
5-[6-(Cianometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (848 mg, 1,71 mmol) y cianuro sódico (100 mg, 2,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 55ºC durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 20 al 60%:hexanos), dando 720 mg (al 86%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 486 $[M+H]^+$.

Etapa B

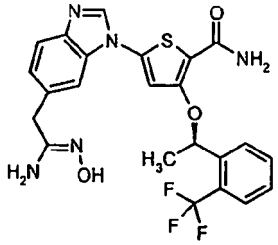
5-[6-(Cianometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(cianometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 38, Etapa A. EM (IEN): 471 $[M+H]^+$.

Etapa C

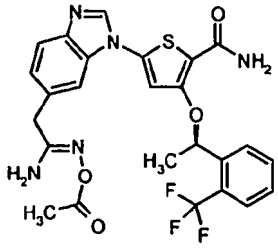
5-{6-[(2Z)-2-Amino-2-(hidroxiimino)etil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



A una mezcla de 5-[6-(cianometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (250 mg, 0,53 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (110 mg, 1,58 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió carbonato sódico (168 mg, 1,58 mmol) disuelto en agua (1 ml). Después, la reacción se calentó a 65ºC durante 42 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa 1 N de HCl. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 8%:diclorometano, con hidróxido de amonio al 1%), dando 251 mg (al 94%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 504 $[M+H]^+$.

Etapa D

5-(6-{(2Z)-2-[(acetiloxi)imino]-2-aminoetil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



A una solución en agitación de 5-{6-[(2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)etil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (179 mg, 0,35 mmol) en ácido acético (3,5 ml) se le añadió anhídrido acético (50 μl, 0,53 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se neutralizó a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 140 mg (al 72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN): 546 $[M+H]^+$.

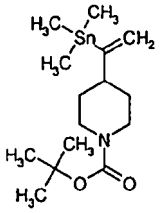
Etapa E

5-[6-(2-amino-2-iminoetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de 5-(6-{(2Z)-2-[(acetiloxi)imino]-2-aminoetil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (95 mg, 0,17 mmol) en etanol (4,0 ml) y ácido acético (3,0 ml) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono, 20 mg, 0,018 mmol). El recipiente de reacción se purgó mediante vacío y gas nitrógeno (3 x) y después se purgó mediante vacío y gas hidrógeno (3 x). Después, se aplicó gas hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi) durante 2 h. Después, la reacción se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró al vacío y el compuesto del título recristalizó en agua, dando 51 mg (al 61%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 7,87), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 8,42 Hz), 7,16-7,10 (m, 5H), 5,96-5,90 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,75 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 488 $[M+H]^+$.

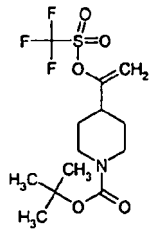
Ejemplo Intermedio 8

4-[1-(trimetilestannil)etenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Etapa A

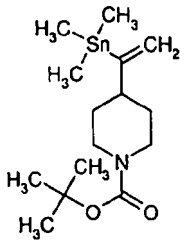
4-(1-{[(Trifluorometil)sulfonil]oxi}etenil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución enfriada (-78ºC) de bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en tetrahidrofurano, 6,1 ml, 6,1 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) se le añadió gota a gota mediante una cánula una solución de 4-acetil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,25 g, 5,50 mmol) (que puede prepararse de acuerdo con el procedimiento bibliográfico: Ivobe, A.; Uchida, M.; Kamata, K.; Hotei, Y.; Kusama, H.; Harada, H.; Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2001, 49, 822-829) en tetrahidrofurano (11 ml). Después de agitar durante 30 min a -78ºC, a la mezcla de reacción se le añadió mediante una cánula una solución de *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,10 g, 5,89 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml). La reacción se calentó a 0ºC y se agitó durante 3 h a esta temperatura. Después, la reacción se filtró directamente a través de una capa de alúmina neutra, eluyendo con acetato de etilo al 10%:hexanos (200 ml). El eluyente se concentró, produciendo 1,98 g (al 98%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,92 (dd, 1H, J = 1,1, 4,0 Hz), 1,67 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (d, 2H, J = 13,4 Hz), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,35 (m, 2H).

Etapa B

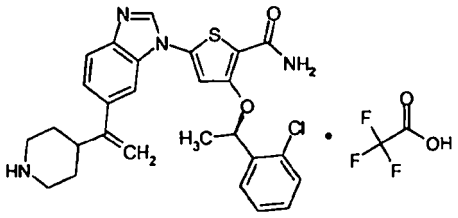
4-[1-(Trimetilestannanil)etenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de hexametilditina (1,77 g, 5,40 mmol), cloruro de litio (1,55 g, 36,5 mmol) y 4-(1-{[(trifluorometil) sulfonil]oxi}-etenil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,94 g, 5,40 mmol) se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (62 mg, 0,054 mmol). La reacción se purgó con una corriente de nitrógeno durante 30 min y después se calentó a 60ºC durante 22 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble, eluyendo con éter dietílico. La solución filtrada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre Florisil (éter dietílico del 0 al 100%:éter de petróleo) produjo 1,01 g (al 50%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,68 (dd, 1H, J = 1,3, 2,3 Hz), 5,15 (dd, 1H, J = 0,9, 2,2 Hz), 1,89 (m, 2H), 2,70 (t, *2H,* J = 12,6 Hz), 2,29 (tt, 1H, J = 3,7, 11,8 Hz), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,38-1,24 (m, 2H), 0,15 (s, 9 H).

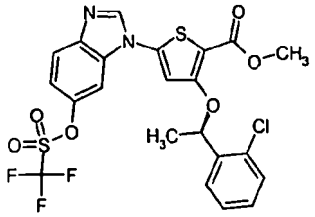
Ejemplo 49

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[1-(4-piperidinil)etenil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

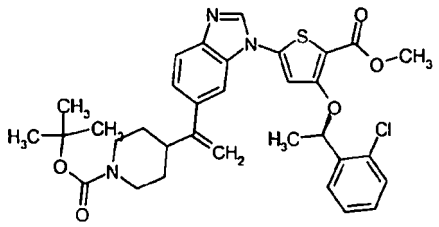
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución enfriada (0ºC) de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (250 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (4,1 ml) y trietilamina (1,6 ml) se le añadió *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida (375 mg, 1,05 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml) y se extrajo con hidróxido sódico 1 N (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se decantó y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 50%:hexanos) proporcionó 308 mg (al 95%) del compuesto del título. EM (IQPA): 560,85 $[M+H]^+$.

Etapa B

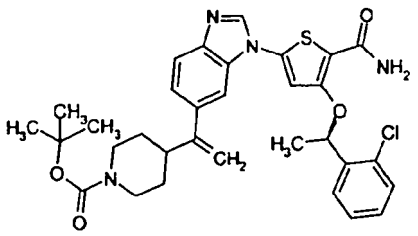
4-[1-(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)etenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (890 mg, 1,59 mmol) y 4-[1-(trimetilestannanil)etenil]-1-piperidinecarboxilato de 1,1-dimetiletilo (653 mg, 1,74 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (4,0 ml) se le añadieron fluoruro de cesio (483 mg, 3,18 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg, 0,080 mmol) y yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se recargó con nitrógeno cinco veces de forma sucesiva y después se calentó a 45ºC durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y diclorometano (100 ml) y todo el conjunto se agitó vigorosamente. Las fases se separaron y la fase orgánica se filtró a través de una capa de Celite, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (1:1, 200 ml). El eluyente se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 100%:hexanos) produjo 777 mg (al 79%) del compuesto del título. EM (IEN): 622,26 $[M+H]^+$.

Etapa C

4-{1-[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]etenil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una solución de 4-[1-(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)etenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (75 mg, 0,11 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (2,3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80ºC durante 42,25 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol del 0 al 10%:cloroformo) proporcionó 67 mg (al 97%) del compuesto del título. EM (IEN): 607,34 $[M+H]^+$.

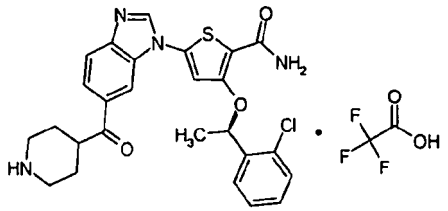
Etapa D

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[1-(4-piperidinil)etenil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de 4-{1-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]etenil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (56 mg, 0,092 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico (3 x 5 ml), aplicando sonicación y el éter se retiró por decantación del sólido precipitado después de cada trituración. Después, el sólido residual se secó al vacío, produciendo 51 mg (al 89%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,63 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41-7,24 (m, 6H), 6,67 (s, 1H), 6,58 (s a, 1H), 5,88 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 5,22 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,49 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,70 (t, 1H, J = 11,5 Hz), 2,00 (d, 2H, J = 14,1 Hz), 1,85-1,77 (m, 5H); EM (IEN): 507,24 $[M+H]^+$.

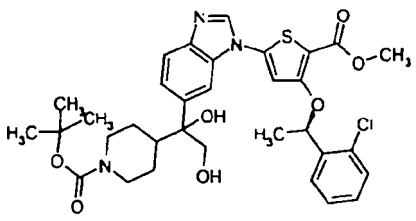
Ejemplo 50

Sal del ácido trifluoroacético 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinilcarbonil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

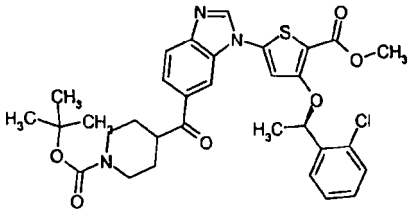
4-[1-(1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)-1,2-dihidroxietil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-[1-(1-{4-{[(*1R*-1-(2-clorofenil)etil}oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)etenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (120 mg, 0,193 mmol) y metanosulfonamida (18 mg, 0,19 mmol) en 2-metil-2-propanol (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió AD-Mix α disponible en el mercado (Aldrich, 418 mg, ~0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 17 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de sulfito sódico (500 mg) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Después de la concentración para retirar la mayor parte del 2-metil-2-propanol, el residuo se diluyó con 1:1 de salmuera:agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando 130 mg (al ~100%) del compuesto del título, que se llevó en bruto a la siguiente etapa. EM (IQPA): 656,31 $[M+H]^+$.

Etapa B

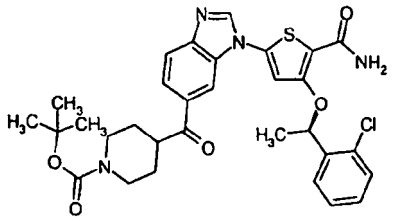
4-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-[1-(1-{4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)-1,2-dihidroxietil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en bruto (~130 mg, 0,19 mmol) en metanol (1,9 ml) se le añadió una solución de peryodato sódico (50 mg, 0,23 mmol) en agua:metanol (1:1, 1,2 ml). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se vertió en salmuera:agua (1:1, 75 ml). Todo el conjunto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciendo 107 mg (al 89%, 2 etapas) del compuesto del título. EM (IEN): 624,24 $[M+H]^+$.

Etapa C

4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]carbonil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(1-{4-{[(1*R*)-7-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. EM (IQPA): 609,04 $[M+H]^+$.

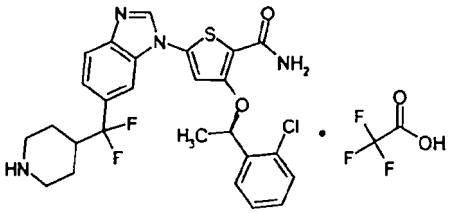
Etapa D

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinilcarbonil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]carbonil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,23 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,07 (s a, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, J = 6,3 Hz); EM (IQPA): 508,96 $[M+H]^+$.

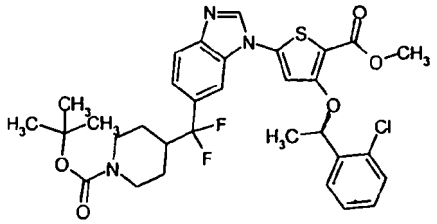
Ejemplo 51

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-difluoro(4-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

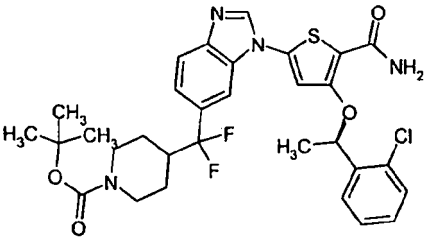
4-[(1-{4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)(difluoro)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución enfriada (-78ºC) de 4-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi) carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (145 mg, 0,232 mmol) y cloruro de antimonio (III) (5,3 mg, 0,023 mmol) en diclorometano (250 μl) se le añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (300 μl, 1,62 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió una porción más de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (300 μl, 1,62 mmol) y la reacción se agitó durante 3 días más. Después, la reacción se interrumpió lentamente por vertido en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida produjo 43 mg (al 30%) de 4-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi) carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo recuperado y 51 mg (al 34%) del compuesto del título. EM (IQPA): 668,07 $[M+Na]^+$.

Etapa B

4-[[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il](difluoro)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(1-{4-{[(1*R*)-7-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)(difluoro)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. EM (IEN): 631,27 $[M+H]^+$.

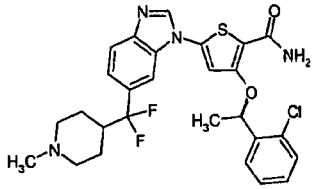
Etapa C

Sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(4-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il](difluoro)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,70 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,52-7,29 (m, 8H), 6,68 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 3,53-3,45 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,34-1,20 (m, 1H); EM (IEN): 531,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

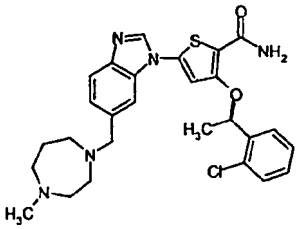
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(1-metil-4-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



A una solución de sal del ácido trifluoroacético de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(4-piperidinil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (41 mg, 0,077 mmol) en metanol (0,5 ml) y diclorometano (1,0 ml) se le añadieron formaldehído (una solución acuosa al 37%, 7 μl, 0,09 mmol), ácido acético (5 μl, 0,09 mmol) y cianoborohidruro sódico (7,5 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se interrumpió por vertido en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1/10/89 de hidróxido de amonio del 40 al 100%/metanol/cloroformo:cloroformo) produjo 32 mg (al 76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,49-7,27 (m, 6H), 7,22 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,70-1,52 (m, 4H); EM (IQPA): 545,04 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

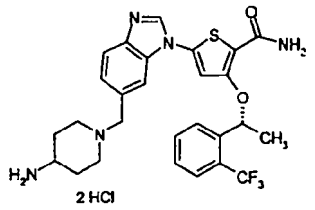
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi)-5-{6-[(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Se disolvieron 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,28 g, 0,647 mmol), 1-metilhexahidro-1*H*-1,4-diazepina (0,147 g, 1,3 mmol) y carbonato de cesio (0,623 g, 1,94 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). La reacción se calentó a 60ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 0,239 g (al 38%) de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo. Después, se puso 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(4-metilhexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,139 g, 0,257 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se disolvió en 10 ml de amoniaco 7 N en metanol. La reacción se calentó a 65ºC y se agitó durante 72 h. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,076 g (al 56%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,42 Hz), 7,61 (dd, 1H, *J* = 1,65, 7,68 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* = 1,28, 7,87 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,06 (c, 1H, *J* = 6,40 Hz), 3,75 (s, 2H), 2,76-2,71 (m, 6H), 2,68-2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 5H); EM (IEN): 524 $[M+H]^+$.

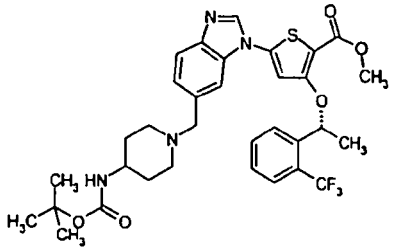
Ejemplo 54

Clorhidrato de 5-{6-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

5-(6-{[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una solución de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,100 g, 0,20 mmol), 4-(N-Boc-amino)piperidina (0,073 g, 0,36 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,60 mmol) en dioxano (1,0 ml) se agitó durante 18 h después de lo cual la mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10%:diclorometano) proporcionó 0,13 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo. EM (IEN): 659 $[M+H]^+$.

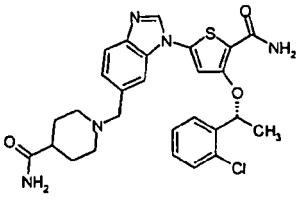
Etapa B

Clorhidrato de 5-{6-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se calentó 5-(6-{[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,13 g en bruto, 0,20 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (2 ml) mientras se agitaba en un tubo cerrado herméticamente a 90ºC durante una noche. La mezcla se enfrió, se concentró y después se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10%:diclorometano). El residuo resultante (0,13 g) se disolvió en metanol (2,0 ml) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se agitó durante 0,5 h. La concentración a sequedad produjo 0,13 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, 2H, J = 8,0, 14,4 Hz), 7,70 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (s, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,82 (d, 3H, J = 6,0 Hz); EM (IEN): 544 $[M+H]^+$.

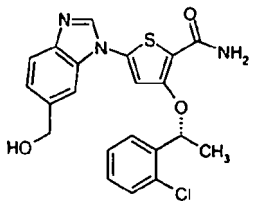
Ejemplo 55

1-{[1-5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-4-piperidinacarboxamida



Etapa A

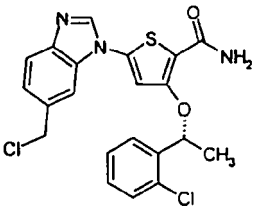
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título puede prepararse usando un procedimiento análogo al Ejemplo 84, Etapa A.

Etapa B

5-[6-(Clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 84, Etapa B.

Etapa C

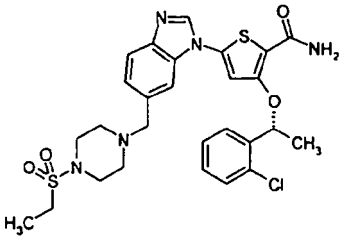
1-{[1-(5-(Aminocarbonil)-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-4-piperidinacarboxamida (Compuesto del Título)

Una mezcla de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (0,100 g, 0,22 mmol), diisopropiletilamina (0,10 ml) e isonipecotamida (0,40 g, 0,31 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente mientras se calentaba a 75ºC durante una noche.

La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 20%:diclorometano), produciendo 0,090 g (al 76%) del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,21-3,15 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,31-1,27 (t, 3H); EM (IEN): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[4-(etil)sulfonil)-1-piperazinil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida

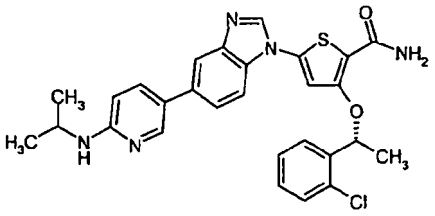


El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida y 1-(etilsulfonil)piperazina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 55, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48-7,26 (m, 7H), 6,60 (s, 1H), 5,88-5,84

(m, 1H), 5,70 (s a, 1H), 3,60 (s a, 2H), 3,30-3,28 (m, 4H), 2,94 (c, 2H, *J* = 12,4, 20,0 Hz), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,76 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz); EM (IEN): 588 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

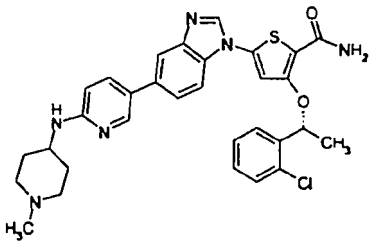
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{6-[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]-3-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Una mezcla de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida (0,050 g, 0,10 mmol), isopropilamina (2 ml) y etanol (1 ml) se agitó en el microondas a 180ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10%:diclorometano), dando 0,048 g (al 90%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,8 Hz), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,89-5,85 (m, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 1,76 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,26 (d, 6H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

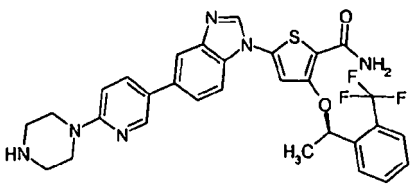
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-3-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida y 1-metil-4-piperidinamina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 5,88-5,75 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 3,75 (s a, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,08 (m, 6H), 1,77 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 587 $[M+H]^+$.

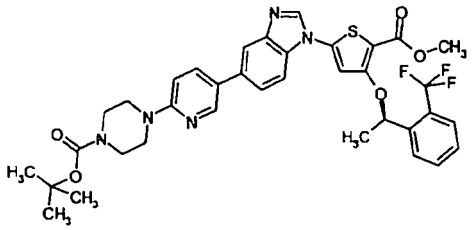
Ejemplo 59

5-[5-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

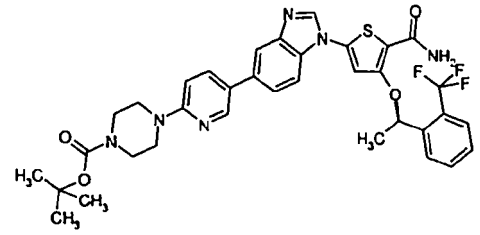
4-(5-{1-[5-[(Metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-2-piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se suspendió 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 2,5 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (14 ml) y se trató con carbonato sódico acuoso 1 N (6 ml, 6 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (800 mg, 1,5 mmol) y aducto de 1,1'-bis difenilfosfinoferraceno dicloropaladio (II) y diclorometano (210 mg, 0,26 mmol) y se calentó a 80ºC durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. Se añadió tolueno y la mezcla se (2 x) para retirar la *N,N*-dimetilacetamida restante. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), producidos 1,0 g del compuesto del título en forma de un aceite. EM (IQPA): 708,15 $[M+H]^+$.

Etapa B

4-(5-{1-[5-(Aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-2-piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió 4-(5-{1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-2-piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 1,41 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (15 ml) y se puso en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 810 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM (IQPA): 693,11 $[M+H]^+$.

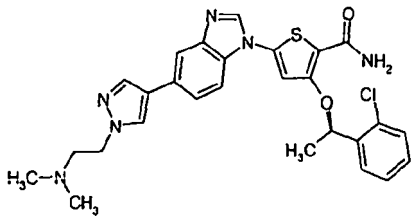
Etapa C

5-[5-(6-Piperazin-1-ilpiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

Se trató 4-(5-{1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}-2-piridinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (810 mg, 1,17 mmol) en cloroformo (20 ml) con ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que el pH fue >7. La mezcla de reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (90/9/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano). El producto se trituró en éter dietílico y se filtró, produciendo 277 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 2,38 Hz), 7,95-7,87 (m, 3H), 7,82 (s a, 1H), 7,77-7,7'4 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,12 (s a, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 8,79), 5,94 (c, 1H, J = 6,04 Hz), 3,42 (t, 4H, J = 4,85 Hz), 2,76 (t, 4H, J = 4,94 Hz), 1,73 (d, 3H, J = 6,04 Hz); EMAR $C_{30}H_{28}N_6O_2F_3S$: $[M+H]^+$ calc. 593,1947, encontrado 593,1942.

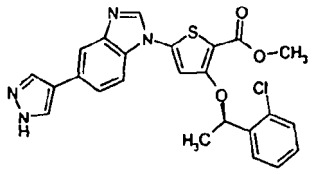
Ejemplo 60

3-[(1R)-1-(2-Clorofenil)etoxi)-5-(5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

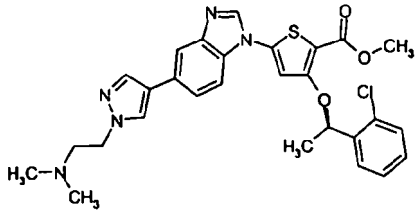
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (355 mg, 1,83 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (4,5 ml, 4,5 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (600 mg, 1,22 mmol) y aducto de 1,1'-bis difenilfosfino-ferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (149 mg, 0,18 mmol) y se calentó a 80ºC durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró, se concentró y se puso sobre una bomba de vacío durante una noche para retirar la *N,N*-dimetilacetamida restante. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 349 mg del compuesto del título en forma de una espuma. EM (IQPA): 478,94 $[M+H]^+$.

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (50 mg, 0,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (67,7 mg, 0,21 mmol) y se agitó durante 20 min. A la reacción se le añadieron clorhidrato de (2-cloroetil)dimetilamina disponible en el mercado y más cantidad de carbonato de cesio (67,7 mg, 0,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. No se apreció ninguna reacción. La reacción se calentó a 65ºC; el producto comenzó a formarse a esta temperatura. La reacción se calentó a 68ºC durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (90/9/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), proporcionando 35 mg del compuesto del título en forma de un aceite. EM (IQPA): 550,00 $[M+H]^+$.

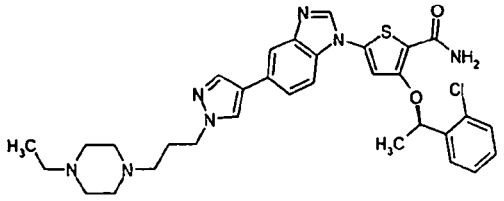
Etapa C

3-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,59, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* = 7,69), 7,49 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,35 Hz), 4,18 (t, 2H, *J* = 6,50 Hz), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,71 (d, 3H, *J* = 6,41 Hz); EMAR $C_{27}H_{28}N_6O_2SCl$: $[M+H]^+$ calc. 535,1683, encontrado 535,1680.

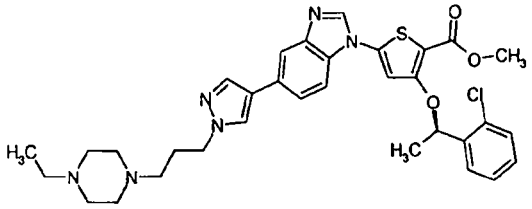
Ejemplo 61

3-{[(1R)-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[3-(4-etil-1-piperazinil)propil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[3-(4-etil-1-piperazinil)propil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (125 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (136 mg, 0,42 mmol) y se agitó durante 30 min. A la reacción se le añadieron dibromhidrato de 1-(3-bromopropil)-4-etilpiperazina conocido en la bibliografía (Journal of the Chemical Society, Abstracts 1961, 2404-2418) (165 mg, 0,42 mmol) y más cantidad de carbonato de cesio (136 mg, 0,42 mmol) y se agitó a 70ºC durante 1 h. No se apreció ninguna reacción. Se añadió más cantidad de carbonato de cesio (170 mg) y después la reacción se completó en 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (hexano después diclorometano:90/9/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio), produciendo 140 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN): 633,31 $[M+H]^+$.

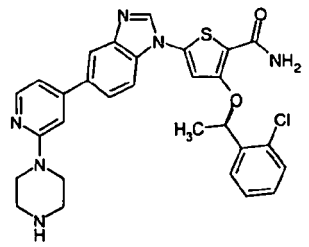
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[3-(4-etil-1-piperazinil)propil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(1*R*)-*1*-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{1-[3-(4-etil-1-piperazinil)propil]-1H-pirazol-4-il}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (140 mg, 0,22 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (6 ml) y se colocó en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 80ºC durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que se completó la reacción. Se añadió más cantidad de amoniaco 7 N en metanol (1,5 ml) y la reacción se calentó a 80ºC durante 4 horas más. Después, se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (90/9/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,73 (dd, 1H, *J* = 1,75, 7,51 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 9,69 Hz), 7,56-7,39 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,04 (c, 1H, *J* = 6,32), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,95), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,45-2,25 (m, 10H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,77 (d, 3H, *J* = 6,32 Hz), 1,01 (t, 3H, *J* = 7,09 Hz); EMAR $C_{32}H_{37}N_7O_2SCl$: $[M+H]^+$ calc. 618,24125, encontrado 618,24109.

Ejemplo 62

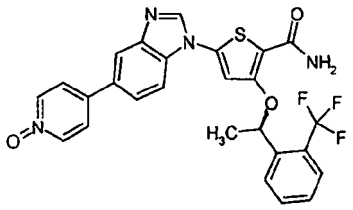
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5[5-(2-piperazin-1-ilpiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(2-fluoropiridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida (0,025 g, 0,05 mmol) y piperazina (0,109 g, 1,27 mmol) se combinaron en etanol al 95% (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Personal Chemistry a 180ºC durante 20 min después de lo cual la mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentración sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 100%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,009 g (al 32%) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,24 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 8,03 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, *J* = 1,7, 8,6 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,97 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,58 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 3,01 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 1,*77* (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,73 (s a, 1H); EM (IEN): 559,2 $[M+H]^+$.

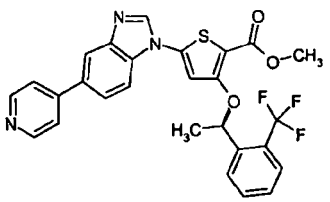
Ejemplo 63

5-[5-(1-Oxidopiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

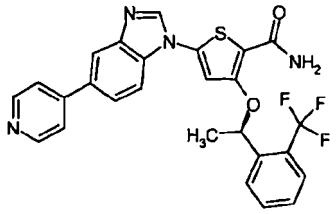
6-(5-Piridin-4-il-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(*1R*-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo y ácido piridina-4-borónico mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 10, EM (IEN): 524,2 $[M+H]^+$.

Etapa B

5-(5-Piridin-4-il-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-piridin-4-il-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. EM (IEN): 509,2 $[M+H]^+$.

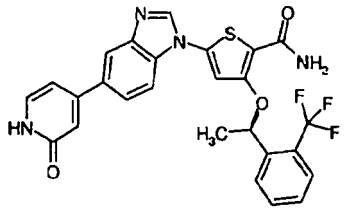
Etapa C

5-[5-(1-oxidopiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

Se combinaron 5-(5-piridin-4-il-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (0,230 g, 0,45 mmol) y ácido m-cloroperoxibenzoico al 77% (0,39 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, después de lo cual la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 0 al 90%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,170 g (al 72%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 3H), 7,47 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s a, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,85 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 5,80 (s a, 1H), 1,80 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EM (IEN): 525,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

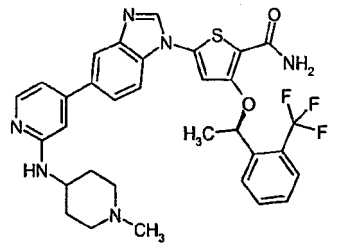
5-[5-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({[(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



Se combinaron 5-[5-(1-oxidopiridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida (0,145 g, 0,276 mmol) y anhídrido acético (5 ml) y se calentaron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo de color negro se diluyó con metanol y se hizo básico mediante la adición de KOH sólido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después de lo cual la reacción se acidificó con HCl acuoso al 10% y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (metanol del 0 al 20%:diclorometano) proporcionó 0,023 g (al 16%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,63 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H, J = 8,2, 11,7 Hz), 7,65 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,23 (s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,33 (s a, 1H), 5,86 (c, 1H, J = 6,1 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IEN): 525,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

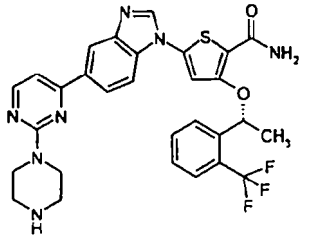
5-(5-{2-[(1-Metilpiperidin-4-il)amino]piridin-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de fluoropiridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxamida y 4-amino-1-metil-piperidina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 62, con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 180ºC durante 80 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 8,02 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,56 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,6 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 6,82 (dd, 1H, *J* = 1,3, 5,3 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,09 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,53 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,73 (m, 1H), 2,84 (d, 2H, *J* = 10,3 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,21 (t, 2H, *J* = 10,9 Hz), 2,12 (d, 2H, *J* = 13,0 Hz), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,60 (m, 2H); EM (IEN): 621,1 $[M+H]^+$.

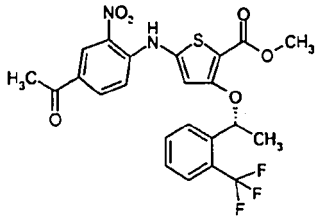
Ejemplo 66

5-[5-(2-Piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

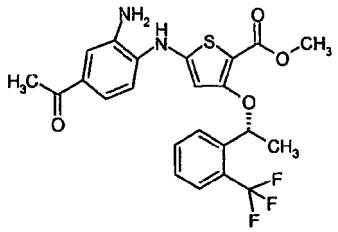
5-[(4-acetil-2-nitrofenil)amino]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo y 4-bromo-3-nitroacetofenona mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,99 (s,1H), 8,55 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,99 (dd, 1H, *J* = 2,1, 8,9 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,52 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz), 6,72 (s, 1H), 5, 76 (c, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz).

Etapa B

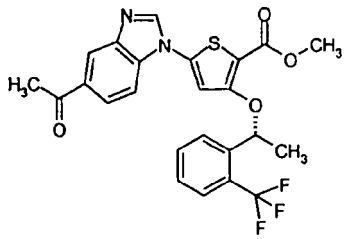
5-[(4-acetil-2-aminofenil)amino]-3-{(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-acetil-2-nitrofenil)amino]-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil] etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo (4,0 g, 7,87 mmol) disuelto en ácido acético (50 ml, 873 mmol) añadiendo hierro (2,5 g, 44,8 mmol) y calentando a 50ºC durante 16 h. La reacción se vertió sobre 1:1 de hielo:agua (500 ml), se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos combinados se filtraron y se concentraron al vacío, dando 3,45 g (al 92%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = *7,7* Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,65 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 5,09 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa C

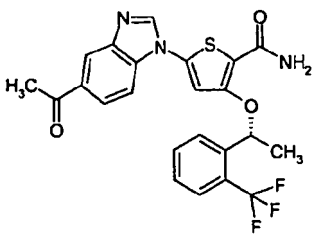
5-(5-acetil-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-acetil-2-aminofenil)amino]-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil] etoxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 1, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,4 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,76 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,68 (d, J = 8,6 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 5,96 (c, 1H, J = 6,1 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa D

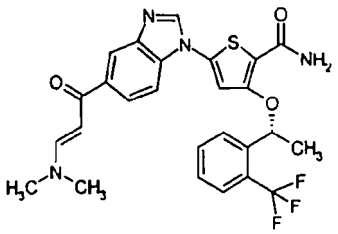
5-(5-Acetil-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó 5-(5-acetil-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]eto-xi}tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,93 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 2,64 (s, 3H), 1,73 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Etapa E

5-{5-[(2E) - 3-(Dimetilamino) prop - 2 - enoil] - 1H - benzoimidazol - 1 - il} - 3-{(1R) - 1-[2 (trifluorometil) fenil] etoxi}tiofeno-2-carboxamida



A una solución en agitación de 5-(5-acetil-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{(*1R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (0,48 g, 1,0 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió *N*,*N*-dimetilformamida-di-*terc*-butil acetal (0,50 g, 2,46 mmol). La mezcla se calentó durante 2,5 h a 100ºC. Se añadió más cantidad de *N*,*N*-dimetilformamida-di-*terc*-butil acetal (0,35 g,1,7 mmol) y la reacción se calentó durante 68 h. La reacción se enfrió y se vertió en 2:1 de acetato de etilo:agua (75 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 0,386 g (al 73%) del compuesto del título en forma de un residuo de color dorado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,67 (s,1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,99 (dd, 1H, *J* = 1,3, 8,5 Hz), 7,8-7,73 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,55 (t,1H, *J* = *7,7* Hz), 7,31 (s, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 6,01 (d, 2H, *J* = 12,2 Hz), 3,19 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 1,67 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz).

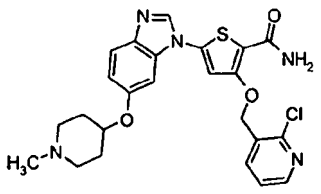
Etapa F

5-[5-(2-Piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{(7R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

Una mezcla de reacción de 5-{5-[(2*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-{(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi}tiofeno-2-carboxamida (0,128 g, 0,24 mmol), sulfato de piperazina-1-carboxamidinamida (0,157 g, 0,69 mmol) y carbonato potásico (0,104 g, 0,75 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a reflujo. Se añadió *N*,*N*-dimetilformamida (6 ml) para solubilizar la reacción y el calentamiento se continuó a 100ºC durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida y se calentó a 110ºC durante 16 h. La reacción se vertió en 2:1 de acetato de etilo:agua (30 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna (40/9/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/amoniaco:diclorometano) proporcionó 0,023 g (al 16%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo canario. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 8,40 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 8,16 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,6 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,55 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,29 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,95 (c, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,75 (t, 4H, *J* = 4,8 Hz), 2,76 (t, 4H, *J* = 4,9 Hz), 1,74 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,21 (s, 1H); EM (IEN): 594,28 $[M+H]^+$.

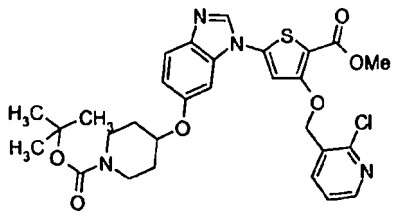
Ejemplo 67

3-{[(2-Cloro-3-piridil)metil]oxi}-5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxil-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

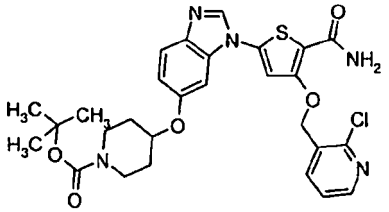
4-[(1-{4-{[(2-Cloro-3-piridinil)metil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(1-{4-hidroxi-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y (2-cloro-3-piridinil)metanol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo Intermedio 1, Etapa A. EM (IEN): 599 $[M+H]^+$.

Etapa B

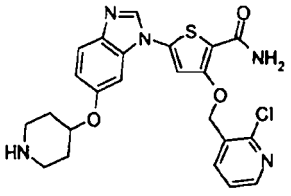
4-{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(2-cloro-3-piridinil)metil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(1-{4-{[(2-cloro-3-piridinil)metil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. EM (IEN): 584 $[M+H]^+$.

Etapa C

3-{[(2-Cloro-3-piridinil)metil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(2-cloro-3-piridinil)metil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]oxi}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa B. EM (IEN): 484 $[M+H]^+$.

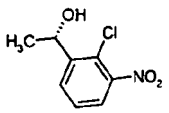
Etapa D

3-{[(2-Cloro-3-piridinil)metil]oxi)-5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-i}j-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(2-cloro-3-piridinil)metil]oxi}-5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H, J = 1,9, 4,9 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,01-6,95 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,92 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); EM (IEN): 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo Intermedio 9

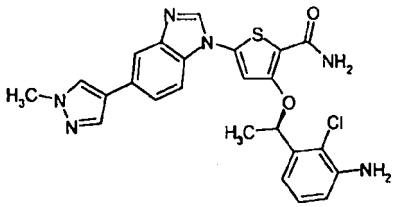
(1S)-1-(2-cloro-3-nitrofenil)etanol



Los enantiómeros conocidos en la bibliografía 1-(2-cloro-3-nitrofenil)etanol se separaron usando cromatografía de fluidos supercríticos en columna rellenada (SFC) sobre una columna de 3 x 25 cm Daicel® AD-H con un flujo total de 90 g/min (81 g/min de CO_2-al 90%) (9 g/min de MeOH-al 10%), dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,88-7,85 (m, 2H), 7,58 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 5,62 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,07-5,04 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

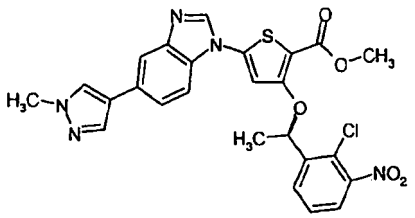
Ejemplo 68

3-[(1R)-1-(3-Amino-2-clorofenil)etoxi]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

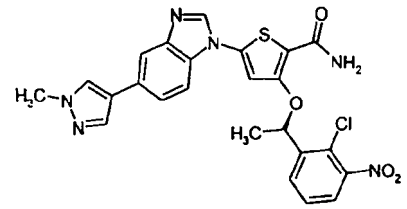
3-[(1R)-1-(2-cloro-3-nitrofenil)etoxi]-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato



A una solución de 3-hidroxi-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo (485 mg, 1,4 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se le añadieron (1S)-1-(2-cloro-3-nitrofenil)etanol (310 mg, 1,5 mmol), trifenilfosfina (734 mg, 2,8 mmol) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (645 mg, 2,8 mmol). Después de 16 h, la reacción se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (5/95 de metanol del 0 al 100%/diclorometano:diclorometano), dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (592 mg, al 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 3:86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,66 (d, 3H, J = 6,0 Hz).

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-Cloro-3-nitrofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color amarillo a partir de 3-[(*1R)*-1-(2-cloro-3-nitrofenil)etoxi]-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxilato de metilo (382 mg, 1 mmol) mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,67 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s a,1H), 6,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

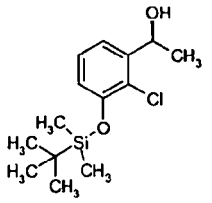
Etapa C

3-{[(1R)-1-(3-amino-2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de 3-{[(*1R*)-1-(2-cloro-3-nitrofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (520 mg, 1,0 mmol) en ácido acético (3 ml) se le añadió polvo de hierro (279 mg, 5,0 mmol) y la reacción se calentó a 60ºC. Cuando el material de partida se consumió, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución al 50% en peso de hidróxido sódico acuoso. La mezcla se filtró a través de Celite, aclarando bien con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando 328 mg (al 76%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,77 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,74 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,66 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz); EM (IEN): 493 $[M+H]^+$.

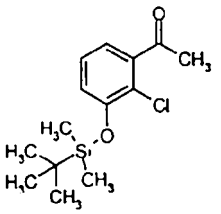
Ejemplo Intermedio 10

(1S)-1-(2-cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)-silil]-oxi}fenil)etanol



Etapa A

1-(2-Cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}fenil)-etanona



A una solución de 1-(2-cloro-3-hidroxifenil)etanona (8,4 g, 50 mmol) e imidazol (3,8 g, 55 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloro(*terc*-butil)dimetilsilano (8,3 g, 55 mmol). La solución se agitó 1 h y se añadió gel de sílice (20 g). Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 10%:hexanos), dando 7,1 g (al 50%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,16 (dd, 1H, *J* = 7,7, 8,0 Hz), 7,04 (dd, 1H, *J* = 1,5, *7,7* Hz), 6,96 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,0 Hz), 2,60 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

Etapa B

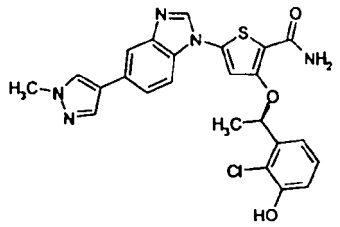
(1S)-1-(2-Cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}fenil)-etanol (Compuesto del Título)

A una solución de complejo borano-sulfuro de dimetilo (1,8 ml, 30 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución 1 M de (R)-1-metil-3,3-difeniltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tolueno (0,25 ml, 0,25 mmol). A esta mezcla se le añadió lentamente durante 2 h una solución de 1-(2-cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil) silil]oxi}fenil)etanona de la Etapa A en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se agitó durante 18 h más y después se añadió gota a gota metanol para inactivar cualquier exceso de borano. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y se añadió diclorometano (50 ml). El sólido de color blanco resultante se retiró por filtración y al filtrado se le añadió el gel de sílice. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 20%:hexanos), dando 6,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de

color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,19-7,12 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 1,93 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz) 1,47 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,21 (s, 3H).

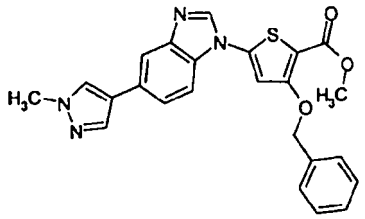
Ejemplo 69

3-{[(1R)-1-(2-cloro-3-hidroxifenil)etil]oxi)-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

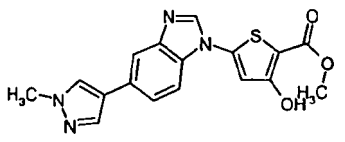
5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,8 g, 6,3 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (60 ml) y carbonato sódico acuoso 1 N (20 ml) se le añadió 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,6 g, 7,5 mmol) seguido de 1,1'-bis difenilfosfino-ferraceno dicloropaladio (II) (0,60 g, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 1 h. La solución se filtró, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se añadió gel de sílice (10 g). Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (90/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), dando 1,6 g (al 57%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54-7,32 (m, 7H), 6,88 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Etapa B

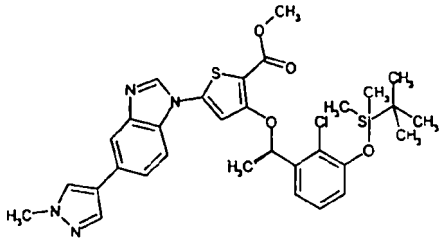
3-hidroxi-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A 5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-[(fenilmetil)oxi]-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,6 g, 3,6 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se concentró, dando un aceite y se añadió diclorometano (20 ml) dando como resultado la precipitación de un sólido. El ácido se neutralizó mediante la adición de amoniaco 7 N en metanol y la solución se diluyó con diclorometano y metanol para que todo el sólido se disolviera. Se añadió gel de sílice (10 g) y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (90/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), dando 1,3 g (al 100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, *J* =1,1 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (dd, 1 H, *J* = 1,7, 8,4 Hz), 7,11 (s, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Etapa C

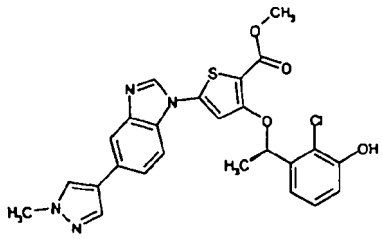
3-{[(1R)-1-(2-cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}-fenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una suspensión de 3-hidroxi-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,71 g, 2,0 mmol) y (15)-1-(2-cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}fenil)etanol (0,63 g, 2,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,1 g, 4,0 mmol) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,92 g, 4,0 mmol). La solución transparente de color amarillo se agitó durante 1 h y después se añadió gel de sílice (5 g). Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (90/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), dando 1,1 g (1,8 mmol) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 7,8, 7,9 Hz), 6,85-6,83 (m, 1H), 5,82 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,01 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-cloro-3-hidroxifenil)etil]oxi}-5-[5(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 3-{[(1R)-1-(2-cloro-3-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}fenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,72 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en tetrahidrofurano (1,4 ml, 1,4 mmol). Después de 10 min, se añadió sílice (5 g) y los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80/20/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), dando 0,53 g (al 83%) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo clara. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,64 (s, 1H) 5,73 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,73 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

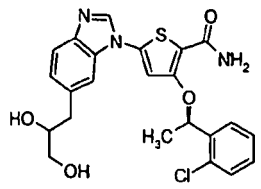
Etapa E

3-{[(1R)-1-(2-Cloro-3-hidroxifenil)etil]oxi}-5-[5(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del título)

A 3-{[(1R)-1-(2-cloro-3-hidroxifenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,25 g, 0,050 mmol) se le añadió una solución de amoniaco 7 N en metanol (10 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80ºC durante 40 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (20 ml) y el sólido de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con éter dietílico, dando 0,012 g (al 48%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,59 (s, 1H) 5,92 (s a, 1H), 5,81 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 3,91 (s, 3H), 1,76 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EM (IEN): 494 $[M+H]^+$.

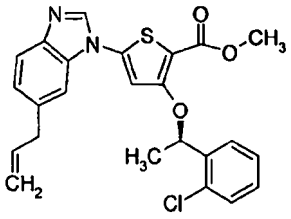
Ejemplo 70

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2,3-dihidroxipropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

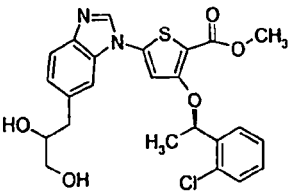
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-propen-1-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución en agitación de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato (1,0 g, 1,78 mmol) y cloruro de litio (226 mg, 5,33 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,0 ml) se le añadieron aliltributilestaño (580 μl, 1,87 mmol) y después dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (25 mg, 0,035 mmol). Después, la reacción se calentó a 90ºC durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (5 x) y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 5 al 40%:hexanos) produjo 778 mg (al 96%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo transparente. EM (IEN): 453 $[M+H]^+$.

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6(2,3-dihidroxipropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una mezcla de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-propen-1-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (770 mg, 1,70 mmol) se agitó en 3:1 de acetona:agua (17 ml), después se añadió *N*-óxido de 4-metilmorfolina (240 mg, 2,04 mmol) seguido de tetraóxido de osmio en forma de una solución al 2,5% en peso en *t*-butanol (640 μl, 0,05 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y después se interrumpió con una solución acuosa saturada de sulfito sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, produciendo 800 mg (al 97%) del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN): 487 $[M+H]^+$.

Etapa C

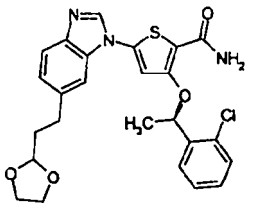
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2,3-dihidroxipropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadió una mezcla de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi)-5-[6-(2,3-dihidroxipropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (126,0 mg, 0,25 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (30 ml, 210 mmol). El matraz se cerró herméticamente y después calentó a 85ºC durante ~24 h. El matraz

se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida (metanol del 0 al 8%:diclorometano con hidróxido de amonio al 1%) produjo 106 mg (al 87%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,13 (s a, 2H), 6,00-5,94 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 1,73 (d, 3H, J = 6,23 Hz); EM (IEN): 472 $[M+H]^+$.

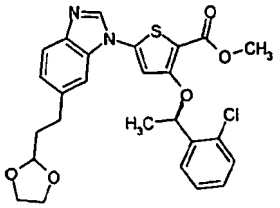
Ejemplo 71

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una mezcla de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il) tiofenocarboxilato de metilo (2,3 g, 4,1 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (0,40 g, 0,49 mmol) y yoduro de cobre (0,19 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) que se ha purgado y recargado en atmósfera de N_2 se le añadió mediante una jeringa bromuro de 2-[2-(1,3-dioxolanil)etil]cinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 20 ml, 10 mmol) durante 5 min. La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (200 ml). La reacción se interrumpió con 1:1 de cloruro de amonio acuoso saturado:agua (50 ml) y las fases se separaron usando un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó abundantemente a través de una capa de Celite para retirar el material insoluble. La capa se lavó con 4:1 de diclorometano:metanol. La solución se filtró y se concentró al vacío, dando un residuo en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 100%:hexanos) produjo 1,5 g (al 71%) del compuesto del título en forma de un sólido mullido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s a, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 1,6, 7,6), 7,42 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,81 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 4,91 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (t, 2H, J = 1,7 Hz), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,74 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

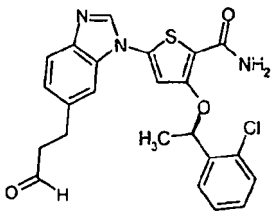
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 4,93 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 4,06-3,88 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IQPA): 498,29 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

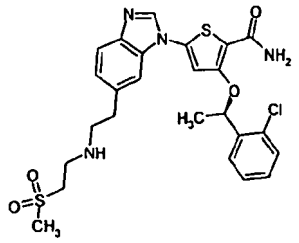
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi)-5-[6-(3-oxopropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-1-2-tiofenocarboxamida



A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (710 mg, 1,43 mmol) en 4:1 de acetona:agua (7,1 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (36 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después durante 3 h a reflujo. En este momento, se añadió ácido *p*-toluenosulfónico hidrato (53 mg, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h más. La reacción se interrumpió por vertido en 1:1 de agua:bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (metanol del 0 al 7%:cloroformo) proporcionó 500 mg (al 77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,85 (t, 1H, *J* = 1,3 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,46 (m, 2H), 7,33 (m,2H), 7,19 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 5,84 (s a, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz);. EM (IQPA): 454,22 $[M+H]^+$.

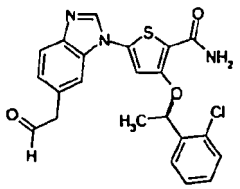
Ejemplo 73

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}etil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-oxoetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2,3-dihidroxipropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (640 mg, 1,36 mmol) en metanol (22 ml) y agua (5 ml) se le añadió peryodato sódico (349 mg, 1,63 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1:1 de cloruro sódico acuoso saturado y agua (125 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciendo 460 mg (al 77%) de una mezcla del compuesto del título y su mono-metil hemiacetal, que se llevaron juntos en bruto a la siguiente etapa. EM (IEN): 472,03 $[M+H]^+$ (para hemiacetal).

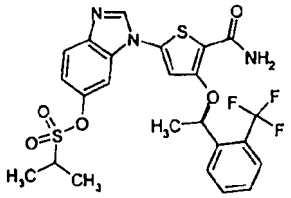
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-{[2-(metilsulfonil)-etil]amino}etil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de la mezcla en bruto del Ejemplo 72, Etapa A anterior (110 mg, ~0,25 mmol) y 2-(metilsulfonil) etanamina (34 mg, 0,28 mmol) en 10:1 de 1,2-dicloroetano:metanol (2,0 ml) se le añadieron ácido acético (14 ml, 0,25 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (74 mg, 0,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1/10/89 hidróxido de amonio del 0 al 100%/metanol/cloroformo:cloroformo) produjo 60 mg (al 44%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,89 (c, 1H J = 6,4 Hz), 5,83 (s a, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,91 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,63 (s a, 1H); EM (IEN): 547,11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

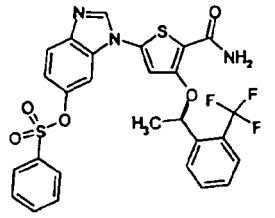
2-propanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y cloruro de 2-propanosulfonilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,75-7,62 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H), 5,86 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 3,50 (m, 1H), 1,81 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 1,59 (m, 6H); EM (IQPA): 553,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

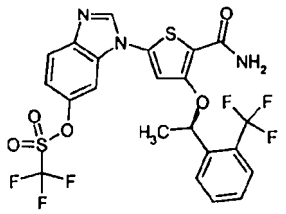
Bencenosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y cloruro de bencenosulfonilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,22 (s a, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,61 (s, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,85 (c, 1H, J = 5,7 Hz), 1,82 (s, 3H, J = 5,5 Hz); EM (IEN): 588,12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

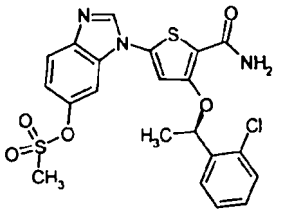
Trifluorometanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-(2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y cloruro de trifluorometanosulfonilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 5,9 Hz), 1,83 (d, 3H, *J* = 5,9 Hz); EM (IQPA): 579,87 $[M+H]^+$.

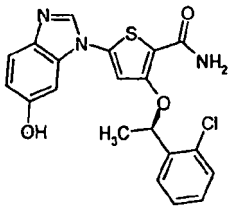
Ejemplo 77

Metanosulfonato de 1-(5-(Aminocarbonil)-4-{(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-ilo



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxil-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,5 Hz), 7,55-7,32 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,00 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,7 Hz), 5,96 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); EM (IQPA): 413,94 $[M+H]^+$.

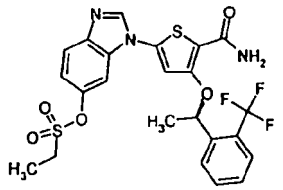
Etapa B

Metanosulfonato de 1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-ilo (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,17 (s, 3H), 1,79 (d,3H); EM (IEN): 492,14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

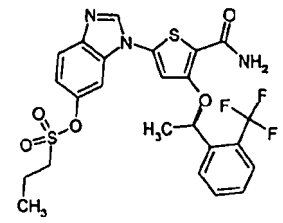
Etanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tienil]-1-H-benzoimidazol-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y cloruro de etanosulfonilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,83-7,65 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,19 (s a, 1 H), 5,86 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,31 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 1,81 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,57 (t, 3H, J = 7,4 Hz); EM (IEN): 540,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

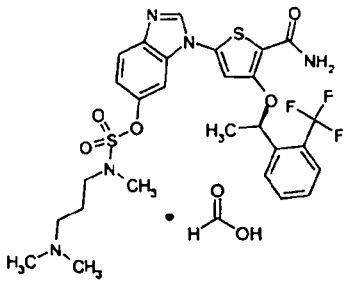
1-Propanosulfonato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil)oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y cloruro de 1-propanosulfonilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 30, Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1H), 7,83-7,62 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,86 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 3,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,15 (t, 3H, J = *7 A* Hz); EM (IEN): 554,20 $[M+H]^+$.

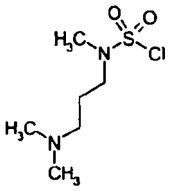
Ejemplo 80

Sal del ácido fórmico de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil-1H-benzoimidazol-6-ilo



Etapa A

Cloruro de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamoílo



A una suspensión enfriada (-5ºC) de cloruro de sulfurilo (1,61 ml, 20,0 mmol) y resina de MP-Carbonato (3,82 g, 2,62 mmol/g, 10,0 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución de *N*,*N*,*N*-trimetil-1,3-propanodiamina (1,47 ml, 10,0 mmol) en diclorometano (5 ml) durante un periodo de 15 min. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 2 h más, manteniendo la temperatura entre -5ºC y 0ºC. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar la resina de MP-Carbonato, lavando con diclorometano (50 ml). La reacción se concentró a sequedad. El material residual se trituró con acetato de etilo (50 ml), causando precipitación de un sólido. La mezcla se filtró para recoger el sólido, que se secó al vacío, proporcionando 1,25 g (al 58%) del compuesto del título en bruto. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3,36 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,07 (m, 2H).

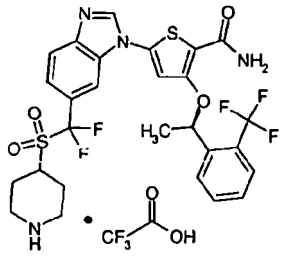
Etapa B

Sal del ácido fórmico de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamato de 1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-ilo (Compuesto del Título)

A una suspensión enfriada (0ºC) de 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (60 mg, 0,13 mmol) y resina de MP-Carbonato (130 mg, 2,62 mmol/g, 0,34 mmol) en diclorometano (2,7 ml) se le añadió cloruro de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamoílo (72 mg, 0,34 mmol). Después de agitar durante 10 min a 0ºC, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después, se añadieron una porción más de MP-Carbonato y cloruro de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamoílo en las cantidades que se han descrito anteriormente, más una pequeña cantidad (~5 mg) de *4-N,N*-dimetilaminopiridina. Después de 24 h más de agitación, se añadieron una porción más de cloruro de [3-(dimetilamino)propil]metilsulfamoílo (144 mg, 0,68 mmol) y 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina (~5 mg). La reacción se agitó durante 20 h más. Después, la reacción se filtró para retirar la resina de MP-Carbonato y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol del 0 al 10%:cloroformo) produjo 68 mg del compuesto del título en bruto. El material en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 90%:agua con ácido fórmico al 0,1%), produciendo 19 mg (al 21%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,24 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,20 (s a, 1H), 5,86 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IQPA): 626,04 $[M+H]^+$.

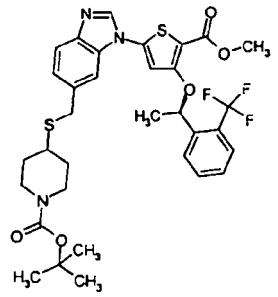
Ejemplo 81

Sal del ácido trifluoroacético de 5-{6-[difluoro(4-piperidinilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

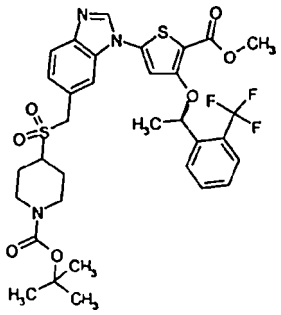
4-[({l-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil)etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}metil) tio]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo y 4-mercapto-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, Etapa A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,79 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 1,5, 8,2 Hz), 5,95 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,65 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); EM (IEN): 676,29 $[M+H]^+$.

Etapa B

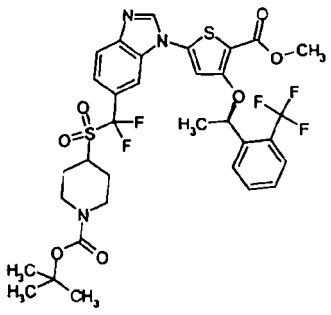
4-[({1-5-[(Metiloxi)carbonil-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}metil) sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[({1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil) oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metil)tio]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 35, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,78 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 1,5, 8,2 Hz), 5,95 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,65 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); EM (IEN): 708,27 $[M+H]^+$.

Etapa C

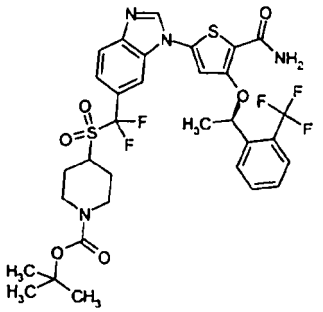
4-[(Difluoro{1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución enfriada (-78ºC) de 4-[({1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 mg, 0,071 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (67 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (1,4 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil) amida sódica (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,15 ml, 0,15 mmol) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78ºC y después durante 14 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida produjo 10 mg (al 19%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,83 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,32 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,48 (s, 9H); EM (IQPA): 766,03 $(M+Na)^+$.

Etapa D

4-{[{1-5[(Aminocarbonil)-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}(difluoro) metil]sulfonil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(difluoro{1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}metil)sulfonil]-1-piperidinacarboxilato 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,78-7,58 (m, 5H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,31 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,48 (s, 9H); EM (IQPA): 751,06 $[M+Na]^+$.

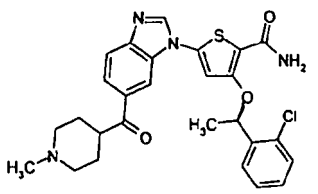
Etapa E

Sal del ácido trifluoroacético de 5-{6-[difluoro(4-piperidinilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{[{1-[5-(aminocarbonil)-4-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil] etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}(difluoro)metil]sulfonil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 (s a, 1H), 5,85 (c, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,74 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz); EM (IQPA): 629,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[1-metil-4-piperidinil)carbonil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida

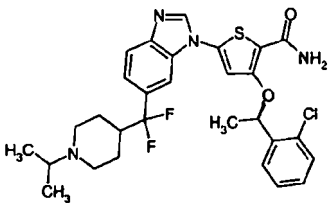


El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-(4-piperidinilcarbonil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 52. ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$): δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,49-7,28 (m, 5H), 7,23 (s a, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,89 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,26 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,79 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IQPA): 523,03 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

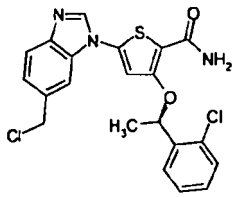
3-{([1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{difluoro[1-(1-metiletil-4-piperidinil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[difluoro(4-piperidinil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (46 mg, 0,087 mmol), 2-bromopropano (16 ml, 0,17 mmol) y carbonato sódico (46 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml) se calentó a 80ºC en un tubo cerrado herméticamente durante 17 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1/10/89 de hidróxido de amonio del 30 al 100%/metanol/cloroformo:cloroformo) produjo 23 mg (al 46%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,49-7,30 (m, 6H), 7,23 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 2,92 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,02 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz); EM (IQPA): 573,11 $[M+H]^+$.

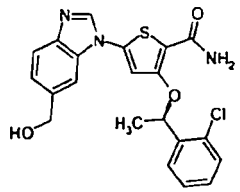
Ejemplo 84

5-6-clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 21, Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,46 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,80 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz), 1,83 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); EM (IEN): 428,15 $[M+H]^+$.

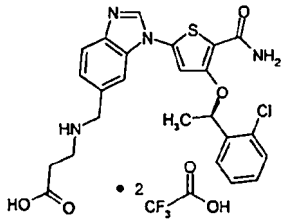
Etapa B

5-[6-(clorometil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A una suspensión de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(hidroximetil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (720 mg, 1,68 mmol) y PS-trifenilfosfina (1,02 g, 2,15 mmol/g, 2,19 mmol) en diclorometano (17 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (292 mg, 2,19 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se filtró para retirar la resina de PS-trifenilfosfina, lavando con diclorometano (50 ml). El filtrado se lavó con 1:1 de cloruro sódico acuoso saturado:agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1/10/89 de hidróxido de amonio del 0 al 50%/metanol/cloroformo:cloroformo) produjo 610 mg (al 81%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,21 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,11 (s a, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 4,68 (m, 2H), 1,79 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IEN): 446,21.

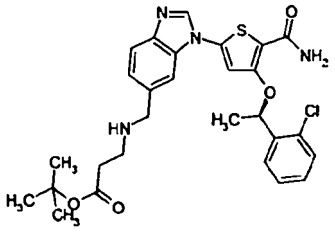
Ejemplo 85

Sal del ácido bis(trifluoroacético) de N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-β-alanina



Etapa A

N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-β-alaninato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida y *p*-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 54, Etapa A. EM (IEN): 555,25 $[M+H]^+$.

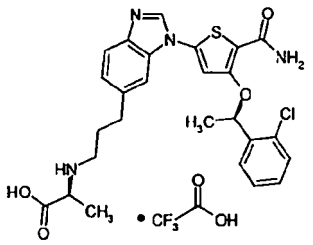
Etapa B

Sal bis(ácido trifluoroacético) N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-p-alanina (Compuesto del Título)

A una solución de *N*-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il] metil}-p-alaninato de 1,1-dimetiletilo (70 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (1,7 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró. La reacción en bruto se trituró con éter dietílico (3 x 10 ml) y el precipitado resultante se secó al vacío, produciendo 38 mg (al 41%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 8,77 (s a, 2H), 8,66 (s, 1H) 7,86 (m, 2H), 7,75-7,24 (m, 8H), 7,13 (s a, 1H), 5,95 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,32 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,64 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,74 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IEN): 499,16 $[M+H]^+$.

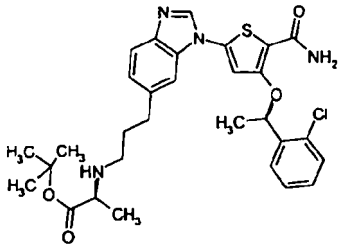
Ejemplo 86

Sal del ácido trifluoroacético de N-{3-[1-5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]propil}-L-alanina



Etapa A

N-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil}etil]oxi}-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il]propil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo



Una solución de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(3-oxopropil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (82 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de L-alaninato de 1,1-dimetiletilo (36 mg, 0,20 mmol) y ácido acético (10 μl, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,72 ml) se agitó durante 5 min y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (53 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 71 h a temperatura ambiente y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1/10/89 de hidróxido de amonio del 0 al 100%/metanol/cloroformo:cloroformo) produjo 60 mg (al 57%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,09 (s a, 1H), 5,89 (c, 1H, *J* = 6,9 Hz), 3,20 (c, 1H, *J* = 6,9 Hz), 2,75 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,78 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (m, 4H); EM (IQPA): 584,08 $[M+H]^+$.

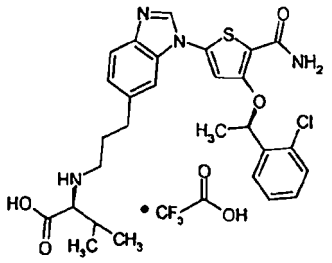
Etapa B

Sal del ácido trifluoroacético de N-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]propil}-L-alanina (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]propil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa B. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo del 0 al 50%:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) produjo 24 mg (al 24%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,87 (s a, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 4,03 (m, 1H),4,03 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,94 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,41 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz); EM (IEN): 527,32 $[M+H]^+$.

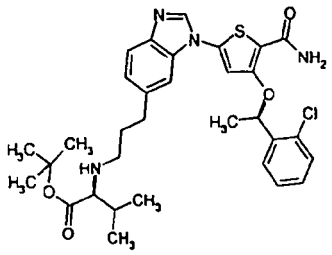
Ejemplo 87

Sal del ácido trifluoroacético de N-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]propil)-L-valina



Etapa A

N-{3-[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il] propil}-L-valinato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(3-oxopropil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida y clorhidrato de L-valinato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 86, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,90 (m, 2H), 3,17 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 2,83-2,63 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 0,99-0,88 (m, 8H); EM (IQPA): 611,36 $[M+H]^+$.

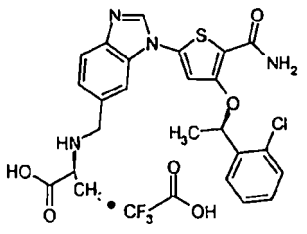
Etapa B

Sal del ácido trifluoroacético de N-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]propil}-L-valina (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-{3-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]propil}-L-valinato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa B. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo del 0 al 50%:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) produjo 5 mg (al 4%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,86 (s a, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 3,89 (m, 1H), 2,92(m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,03 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz); EM (IEN): 555,28 $[M+H]^+$.

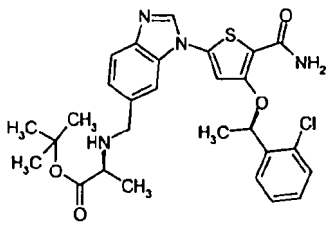
Ejemplo 88

Sal del ácido trifluoroacético de N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1 H-benzoimidazol-6-il]metil)-L-alanina



Etapa A

N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida y clorhidrato de L-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 54, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 5,78 (s a, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 1,78 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,48 (m, 10H), 1,29 (d 3H, J = 6,9 Hz); EM (IEN): 555,24 $[M+H]^+$.

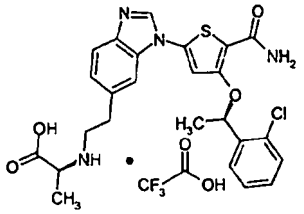
Etapa B

Sal del ácido trifluoroacético de N-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}-L-alanina (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]metil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa B. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo del 0 al 50%:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) produjo 79 mg (al 60%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,29 (s a, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,50-7,36 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 5,95 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 4,32 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 1,74 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,49 (d, 3H, J = 7,2 Hz); EM (IEN): 499,14 $[M+H]^+$.

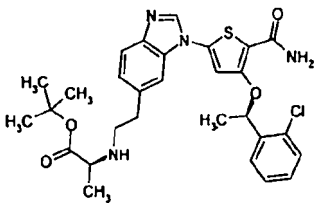
Ejemplo 89

Sal del ácido trifluoroacético de N{2-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]etil}-L-alanina



Etapa A

N-{2-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]etil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(2-oxoetil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-(tiofenocarboxamida y clorhidrato de L-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 86, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (s a, 1H), 7,20 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,3 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 5,76 (s a, 1H), 3,23 (c, 1H, *J* = 7,0 Hz), 2,97-2,75 (m, 3H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,25 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz); EM (IEN): 569,26 $[M+H]^+$.

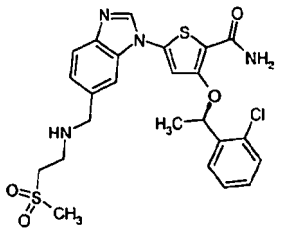
Etapa B

Sal del ácido trifluoroacético de N-{2-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]etil}-L-alanina (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-{2-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]etil}-L-alaninato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 85, Etapa B. La purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo del 0 al 50%:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) produjo 50 mg (al 39%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,98 (s a, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 7,53-7,34 (m, 4H), 7,25 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,3 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 4,06 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,45 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz); EM (IEN): 513,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

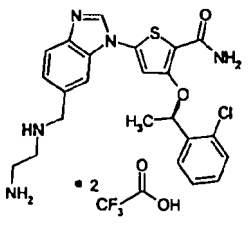
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida y 2-(metilsulfonil)etanamina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 54, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 3,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IEN): 533,17 $[M+H]^+$.

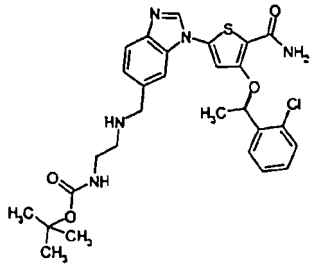
Ejemplo 91

Sal bis(ácido trifluoroacético) de 5-(6-{[(2-aminoetil)amino]metil)-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-(2-clorofenil)etil]oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

[2-({[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}amino)etil] carbamato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida y (2-aminoetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 54, Etapa A. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,50-7,34 (m, 6H), 7,21 (s a, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,89 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,78 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,44 (s, 9H); EM (IEN): 570,28 $[M+H]^+$.

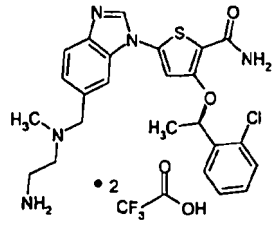
Etapa B

Sal bis(ácido trifluoroacético) de 5-(6-{[(2-aminoetil)amino]metil)-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de [2-({[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]metil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,01 (s a, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,88 (m, 5H), 7,69 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,13 (s a, 1H), 5,95 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 4,37 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,74 (d, 3H, J = 6,5 Hz); EM (IEN): 470,19 $[M+H]^+$.

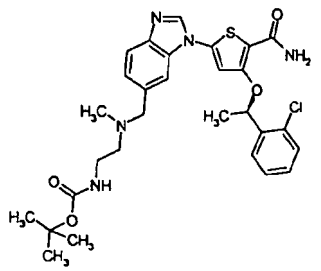
Ejemplo 92

Sal bis(trifluoroacetato) de 5-(6-{[(2-aminoetil)(metil)amino]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil) etil] oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

{2-[{[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}(metil)amino]etil} carbamato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de [2-({[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi)-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}amino)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,50-7,30 (m, 6H), 7,22 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,19 (s a, 1H), 5,89 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,91 (s a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,50 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,42 (s, 9H); EM (IEN): 584,28 $[M+H]^+$.

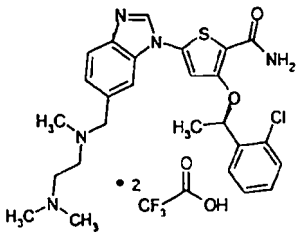
Etapa B

Sal bis(trifluoroacetato) de 5-(6-{[(2-aminoetil)(metil)amino]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-cloroprienil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]metil}(metil)amino]etil}carbamato de 1,1-dimetiletil mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,13 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,82 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,13 (s a, 1H, 5,95 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,47 (s a, 3H), 3,20 (m a, 4H), 2,71 (s a, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IEN): 484,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

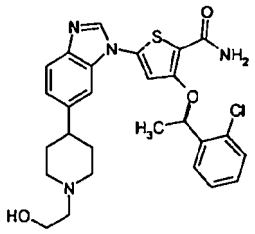
Sal bis(trifluoroacetato) de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de sal bis(trifluoroacetato) de 5-(6-{[(2-aminoetil)(metil)amino]-metil}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,66 (s a, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 7,50-7,31 (m, 6H), 7,30 (s a, 1H), 7,13 (s a, 1H), 5,95 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,37 (m a, 4H), 2,78 (m, 9H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IEN): 512,25 $[M+H]^+$.

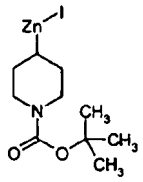
Ejemplo 94

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidinil]-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

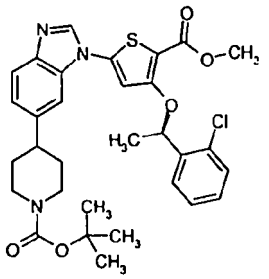
(1-{[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)(yodo)cinc



El procedimiento que se siguió era análogo al que se describe en Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5120-5123. A una suspensión de polvo de cinc (4,22 g, 64,5 mmol) y Celpure P65 (0,83 g) en *N,N*-dimetilformamida (10,4 ml) se le añadió una mezcla 7:5 v/v de clorotrimetilsilano:1,2-dibromoetano (1,25 ml) durante un periodo de 10 min a temperatura ambiente. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 65ºC durante la adición. La suspensión se agitó durante 15 min y se añadió lentamente una solución de 4-yodo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (16,50 g, 52,0 mmol, que se preparó como en la referencia bibliográfica que se ha citado anteriormente) en *N,N*-dimetilformamida (26 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 65ºC. La mezcla de reacción se calentó a 65ºC durante 5 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La mezcla se filtró, produciendo una solución del producto deseado en *N,N*-dimetilformamida de concentración sin determinar.

Etapa B

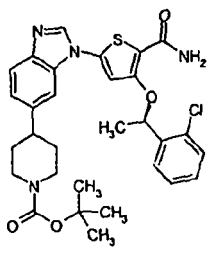
4-(1-{4-[[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (100 mg, 0,18 mmol), complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (7,4 mg, 0,009 mmol) y yoduro cuproso (3,4 mg, 0,018 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (0,24 ml) se le añadió una solución de (1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)(yodo)cinc (0,72 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y se calentó a 80ºC durante 2 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite, lavando con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 100%:hexanos), produciendo 94 mg (al 87%) del compuesto del título. EM (IEN): 596 $[M+H]^+$.

Etapa C

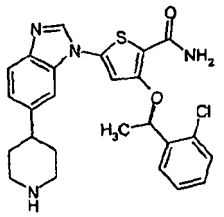
4-[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A 4-(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol)-6-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 0,84 mmol) se le añadió amoniaco 7 N en metanol (10 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70ºC durante 48 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (89/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 320 mg (al 66%) del compuesto del título. EM (IEN): 581 $[M+H]^+$.

Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6(4-piperidinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



A una solución de 4-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,23 g, 0,40 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (89/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 180 mg (al 97%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,99 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,09 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,80-2,54 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 5H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,24 (s a, 2H); EM (IEN): 481 $[M+H]^+$.

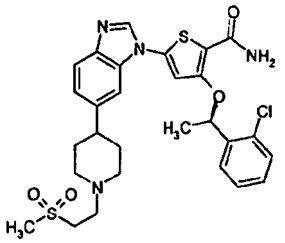
Etapa E

3-{[(1R)-7-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A una solución de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (600 mg, 0,13 mmol) y hidroxiacetaldehído (360 mg, 0,63 mmol) en 2:1:0,5 de diclorometano:metanol:agua (1 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro sódico (0,093 g, 0,44 mmol) y ácido acético (0,036 g, 0,63 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (89/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 0,059 g (al 90%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,6, 7,7 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 1,2, 7,6 Hz), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,22 (s a, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,10 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,48-2,17 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IEN): 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperinil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida

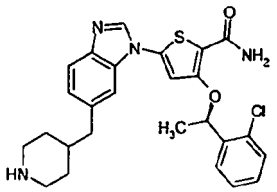


A 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-(4-piperidinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió metil vinil sulfona (16 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (89/10/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 26 mg (al 35%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,50 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J =7,9 Hz), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,99 (c, 1H,

J = 5,9 Hz), 3,39-3,26 (m, 5H), 3,13-2,99 (m, 5H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,62 (t, 1H, *J* = 11,8 Hz), 2,12 (t, 2H, *J* = 11,1 Hz), 1,85-1,57 (m, 6H); EM (IEN): 587 $[M+H]^+$.

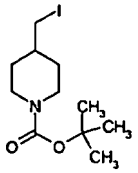
Ejemplo 96

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

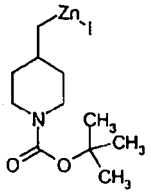
4-(Yodometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-(hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 46,4 mmol), trifenilfosfina (15 g, 55,7 mmol) e imidazol (4 g, 55,7 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0ºC se le añadió mediante un embudo de adición yodo (14 g, 55,7 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo al 20%:hexano y se filtró a través de una capa de sílice con lavados abundantes de acetato de etilo al 20%:hexano. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 0 al 25%:hexano), produciendo 13 g (al 84%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,19-3,96 (m, 2H), 3,05 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,71-2,56 (m,2H), 1,78 (d, 2H, *J* = 13,4 Hz), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,40 (s,9H), 1,16-1,01 (m, 2H).

Etapa B

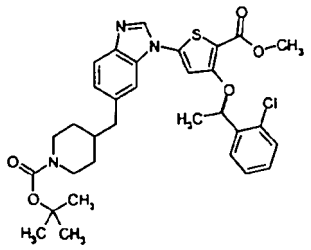
[(1-{[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)metil](yodo)cinc



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(yodometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa A.

Etapa C

4-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y [(1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)metil](yodo)cinc mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,61-7,80 (m, 2 H), 7,40-7,51 (m, 2 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,99 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3 H), 2,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,73 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9 H), 1,05 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), EM (IEN): 610 $[M+H]^+$.

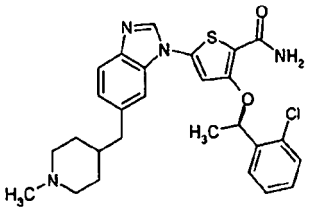
Etapa D

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinilmetil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A 4-[(1-{4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,6 g, 2,6 mmol) se le añadió amoniaco 7 N en metanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se evaporaron a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano (26 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) y la reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (84/15/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 1,1 g, (al 83%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,72 (m, 2 H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 2 H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1H), 6,00 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,51-2,58 (m, 2 H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 2 H), 1,17 (m, 3 H), EM (IEN): 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

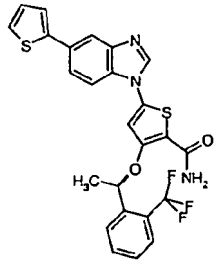
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-6-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



A una solución de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-(4-piperidinilmetil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (0,1 g, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadieron ácido acético (42 mg, 0,71 mmol) y formaldehído al 37% p/v en agua (82 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó y se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (150 mg, 0,71 mmol) y la agitación continuó durante 3 h. Se añadió sílice y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (84/15/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 72 mg (al 70%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (dd, 2H, *J* = 8,0, 13,3 Hz), 7,55-7,32 (m, 3H), 7,29-7,00 (m, 4H), 6,00 (c, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,73 (d, 2H, *J* = 10,8 Hz), 2,61 (d, 2H, *J* = 6,2 Hz), 2,13 (s, 3H), 1,86-1,65 (m, 5H), 1,58-1,35 (m, 3H), 1,08-1,32 (m, 2H); EM (IEN): 509 $[M+H]^+$.

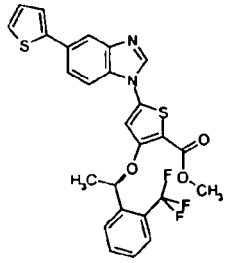
Ejemplo 98

5-[5-(2-tienil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil)oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

5-[5-(2-tienil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató ácido 2-tienilborónico (182 mg, 1,39 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (7 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (220 mg, 0,42 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (70 mg, 0,09 mmol) y se calentó a 80ºC durante 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo), produciendo 41 mg (al 18%) del compuesto del título en forma de un aceite. EM (IQPA): 529,02 $[M+H]^+$.

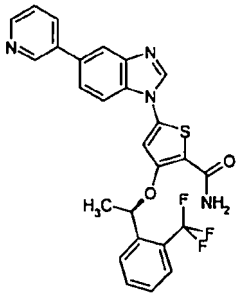
Etapa B

5-[5-(2-tienil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-[5-(2-tienil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (41 mg, 0,08 mmol) se disolvió en amoniaco 7 N en metanol (5 ml) y se colocó en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo) y después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo del 10 al 90% con ácido fórmico al 0,1%:agua con ácido fórmico al 0,1%), produciendo 8 mg (al 19%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, 2H, *J* = 7,87,13,90 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,50 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,60 Hz), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, *J* = 3,48 Hz) 7,29 (d, 1H, *J* = 5,12 Hz) 7,21 (s a, 1H), 7,10 (dd, 1H, *J* = 3,66, 5,12 Hz), 6,66 (s, 1H), 5,96-5,82 (m, 2H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IQPA): 513,98 $[M+H]^+$.

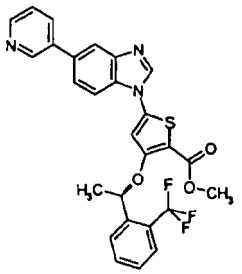
Ejemplo 99

5-[5-(3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

5-[5-(3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató ácido 3-piridilborónico (103 mg, 0,84 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (7 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (220 mg, 0,42 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (69 mg, 0,09 mmol) y se calentó a 80ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (3 x). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo), produciendo 142 mg (al 65%) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN): 524,08 $[M+H]^+$.

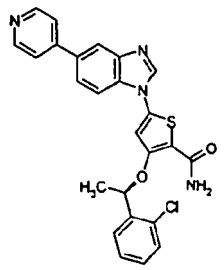
Etapa B

5-[5-(3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-[5-(3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (142 mg, 0,27 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (5 ml) y se colocó en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 59 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (d, 1H, *J* = 1,83 Hz), 8,60 (d, 1H, *J* = 4,76 Hz), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,71 (dd, 2H, *J* = 7,97, 11,99 Hz), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,60 Hz), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,14 (s a, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, *J* = 6,23 Hz), 5,75 (s, 1H), 1,80 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz); EMAR calc. para $C_{26}H_{20}F_3N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 509,1259, encontrado 509,1231.

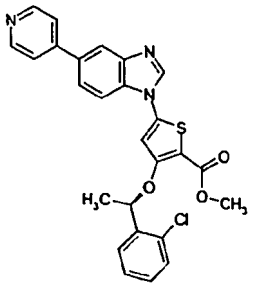
Ejemplo 100

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil}etil]oxi}-5-[5-(4-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató ácido 4-piridilborónico (103 mg, 0,84 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)fenil]-etil)oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (207 mg, 0,42 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (69 mg, 0,09 mmol) y se calentó a 80ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 189 mg (al 92%) del compuesto del título en forma de una película de color pardo. EM (IQPA) 489,99 $[M+H]^+$.

Etapa B

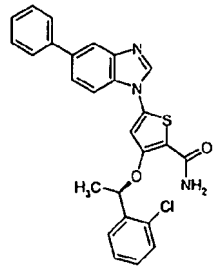
3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-(4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (189 mg, 0,39 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (6 ml) y se puso en un recipiente cerrado herméticamente.

La mezcla se calentó a 80ºC durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 135 mg (al 73%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (d, 2H, J = 5,86 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, J = 6,35 Hz), 5,74 (s a, 1H) 1,78 (d, 3H, J = 6,41 Hz); EM (IEN): 475,11 $[M+H]^+$.

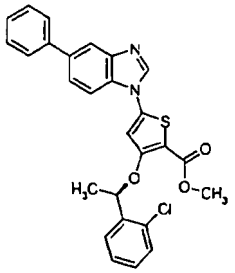
Ejemplo 101

3-{([(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-fenil-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-fenil-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató ácido fenilborónico (102 mg, 0,84 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (7 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (220 mg, 0,42 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (69 mg, 0,09 mmol) y se calentó a 80ºC durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x).

Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 105 mg (al 48%) del producto en forma de un aceite. EM (IQPA): 522,93 $[M+H]^+$.

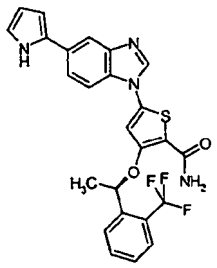
Etapa B

3-{[(1R)-7-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-fenil-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 3-{[(1R-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(5-fenil-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (105 mg, 0,20 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (5 ml) y se puso en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante 14 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 25 mg (al 25%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (dd, 2H, *J* = 7,78, 11,99 Hz), 7,66-7,60 (m, 3H), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,42 Hz), 7,51-7,42 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,32 Hz), 7,19 (s a, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, *J* = 6,04 Hz), 5,75 (s a, 1H), 1,80 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz); EMAR calc. para $C_{27}H_{21}F_3N_3O_2S$ $[M+H]^+$ 508,1307, encontrado 508,1299.

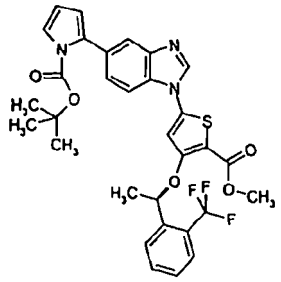
Ejemplo 102

5-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil)etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

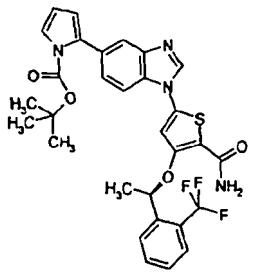
2-{1-[5-(Metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se trató ácido (1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-1*H*-pirro)-2-il)borónico (161 mg, 0,76 mmol) disuelto en *N,N*-dimetilacetamida (7 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,5 ml, 1,5 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (200 mg, 0,38 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (62 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 80ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (2 x). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo), produciendo 216 mg (al 93%) del producto en forma de un aceite de color naranja. EM (IQPA): 611,98 $[M+H]^+$.

Etapa B

2-{1-[5-(Aminocarbonil)-4-({(1H)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió 2-{1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil)oxi}-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-5-il}-1*H*-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (216 mg, 0,35 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (5 ml) y se puso en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante 13,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 63 mg (al 30%) del compuesto del título en forma de un aceite. EM (IQPA): 597,01 $[M+H]^+$.

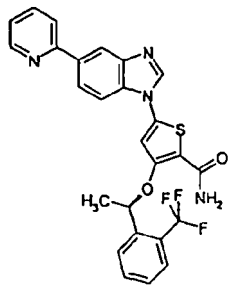
Etapa C

5-[5-(1H-pirrol-2-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 2-{1-[5-(aminocarbonil)-4-({(1*R*)-1-(2-(trifluorometil)-fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-5-il}-1*H*-pirrol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (63 mg, 0,11 mmol) en cloroformo (10 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) y se agitó durante una noche. La reacción estaba incompleta y por lo tanto se concentró, dando un residuo. Se añadieron cloroformo (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol). No se produjo ningún cambio después de la adición adicional. La reacción se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%) produjo 27 mg (al 49%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,67 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, *J* = 7,69 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz) 7,51-7,44 (m, 1H) 7,41 (d, 1H, *J* = 8,79 Hz), 7,19 (s a, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (s a, 1H), 6,32-6,29 (m, 1H), 5,89-5,75 (m, 2 H), 1,80 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz); EMAR calc. para $C_{25}H_{20}F_3N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 497,1259, encontrado 497,1261.

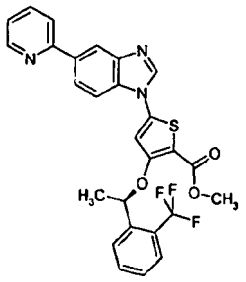
Ejemplo 103

5-[5-(2-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

5-[5-(2-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se trató ácido 2-piridilborónico (103 mg, 0,84 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (6 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,5 ml, 1,5 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (207 mg, 0,42 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (69 mg, 0,09 mmol) y se calentó a 80ºC durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo: metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 50 mg (al 23%) del compuesto del título en forma de un aceite. EM (IQPA): 523,91 $[M+H]^+$.

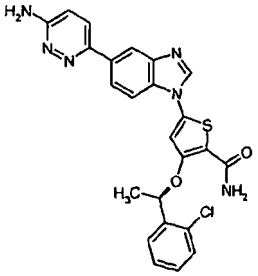
Etapa B

5-[5-(2-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-[5-(2-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (50 mg, 0,1 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (6 ml) y se puso en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 80ºC durante 14 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo, con trietilamina al 0,5%), produciendo 9 mg (al 18%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (d, 1H, J = 4,21 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,61 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,06 Hz), 7,92 (d, 1H J = 8,24 Hz), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, J = 5,04, 7,05 Hz), 7,13 (s, 2H), 5,95 (c, 1H, J = 5,92 Hz), 1,73 (d, 3H, J = 6,04 Hz); EMAR calc. para $C_{26}H_{20}F_3N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 509,1259, encontrado 509,1253.

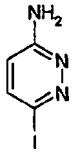
Ejemplo 104

5-[5-(6-amino-3-piridazinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

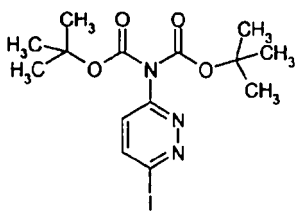
6-yodo-3-piridazinamina



Se disolvió 6-cloro-3-piridazinamina (4,0 g, 31 mmol) en ácido yodhídrico (al 57% en agua, 32 ml, 244 mmol) y se calentó a 100ºC durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. La mezcla de reacción se sonicó, se filtró y se lavó con más acetato de etilo. El sólido resultante se disolvió en metanol y se trató con gránulos de hidróxido sódico (1,3 g, 33 mmol), se calentó a reflujo durante 5 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se concentró, después se añadió agua (140 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, el compuesto del título se retiró por filtración en forma de un sólido de color blanquecino de 5,2 g (al 76%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,54 (d, 1H, J = 9,16 Hz), 6,58-6,52 (m, 3H).

Etapa B

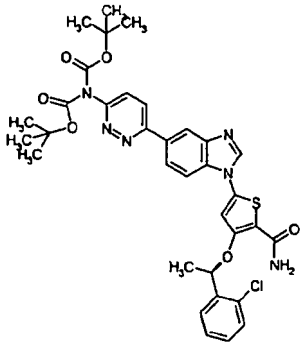
(6 yodo-3-piridazinil)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)



Se trató 6-yodo-3-piridazinamina (1,0 g, 4,5 mmol) disuelta en diclorometano (15 ml) con *4-N,N*-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,0 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo), produciendo 1,22 g (al 64%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,22 (d, 1H, J = 8,97 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 1,36 (s, 18H).

Etapa C

{6-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-5-il]-3-piridazinil)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo)



Se trató 3-{[(1R-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (215 mg, 0,41 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (3 ml) con (6-yodo-3-piridazinil)imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (260 mg, 0,62 mmol), carbonato sódico acuoso 1 N (0,82 ml, 0,82 mmol) y aducto de 1,1'-bisdifenilfosfinoferroceno dicloropaladio (II) y diclorometano (33 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 80ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo), produciendo 104 mg (al 37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN): 691,29 $[M+H]^+$.

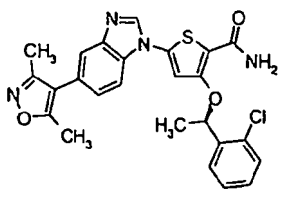
Etapa D

5-[5-(6-amino-3-piridazinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{([(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió {6-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-3-piridazinil}imidodicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (74 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (3 ml, 39 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (90:9:1 de diclorometano:diclorometano/metanol/hidróxido de amonio), produciendo 22 mg (al 41%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,70 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 9,41 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 1H J = 7,44 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,70 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J = 9,41 Hz), 6,50 (s, 2H), 6,04 (c, 1H, J = 6,27 Hz), 1,78 (d, 3H, J = 6,32 Hz); EMAR calc. para $C_{24}H_{20}ClN_6O_2S$ $[M+H]^+$ 491,1050, encontrado 491,1048.

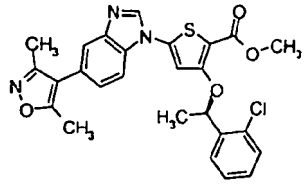
Ejemplo 105

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se acoplaron 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (250 mg, 0,51 mmol) y ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (141 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 98, Etapa A, dando 80 mg (al 31%) del compuesto del título. EMAR calc. para $C_{26}H_{23}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 508,10923, encontrado 508,10965.

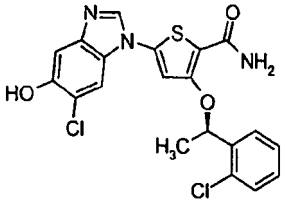
Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se sometió 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (75 mg, 0,15 mmol) a aminolisis de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 98, Etapa B, dando 47 mg (al 64%) del compuesto del título (al 64%) después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 5,97 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,71 (d, 3H, J = 6,4 Hz); EMAR calc. para $C_{25}H_{22}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 493,10957, encontrado 493,10892.

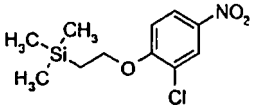
Ejemplo 106

5-(6-cloro-5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

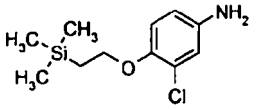
{2-[(2-cloro-4-nitrofenil)oxi]etil}(trimetil)silano



Se disolvieron 3-cloro-4-nitrobenceno (7,50 g, 42,7 mmol) y 2-(trimetilsilil)etanol (12,2 ml, 85,1 mmol) en diclorometano (160 ml) con agitación. Se añadió sulfato ácido de tetrabutilamonio (1,45 g, 4,27 mmol) seguido de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (160 ml, 160 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 días. El pH se ajustó a acido con ácido sulfúrico concentrado. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 9,31 g (al 80%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 2,8, 9,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,37 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,12 (s, 9H).

Etapa B

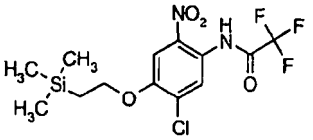
(3-cloro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}fenil)amina



Se disolvió (2-[(2-cloro-4-nitrofenil)oxi]etil}(trimetil)silano (9,31 g, 34,0 mmol) en acetato de etilo (150 ml) con agitación. Se añadió en una sola porción platino sulfurado sobre carbono (2,65 g, al 5% en peso, 0,679 mmol). La reacción se puso en 1 atm de hidrógeno y se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 6,76 g (al 82%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,44 (dd, 1 H, J = 2,7, 8,7 Hz), 4,85 (s a, 2H), 3,94 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapa C

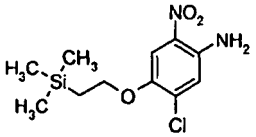
N-(5-cloro-2-nitro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}fenil)-2,2,2 trifluoroacetamida



Se disolvió (3-cloro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}fenil)amina (6,76 g, 27,7 mmol) en cloroformo (150 ml) con agitación. Se añadió en una sola porción de nitrato de amonio (5,32 g, 66,5 mmol). Se añadió gota a gota mediante un embudo de adición trifluoroanhídrido acético (28,2 ml, 200 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y se interrumpió mediante la adición lenta de una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 g en 200 ml de agua). Después, se usó bicarbonato sódico saturado para ajustar el pH a básico. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (1 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 9,41 g (al 88%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,55 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Etapa D

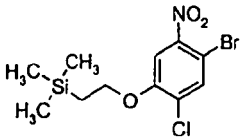
(5-cloro-2-nitro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}fenil)amina



Se disolvió *N*-(5-cloro-2-nitro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (9,41 g, 24,5 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) con agitación. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (60 ml, 60 mmol) y la reacción se calentó a 50ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 5,41 g (al 76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,51 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Etapa E

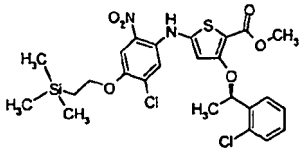
{2-[(4-bromo-2-cloro-5-nitrofenil)oxi]etil}(trimetil)silano



Se suspendió bromuro de cobre (II) (6,27 g, 28,1 mmol) en acetonitrilo (40 ml) con agitación. Se añadió nitrito de *terc*-butilo (4,90 ml, 41,2 mmol) y la mezcla se calentó a 60ºC. Se añadió gota a gota mediante un embudo de adición (5-cloro-2-nitro-4-{[2-(trimetilsilil)etil]-oxi}fenil)-amina (5,41 g, 18,7 mmol) en acetonitrilo (60 ml). El residuo se aclaró adicionalmente con acetonitrilo (20 ml). La reacción se agitó durante 10 min más y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 N (400 ml). La mezcla se extrajo con 1:1 de acetato de etilo/hexanos y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 5,04 g (al 76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

Etapa F

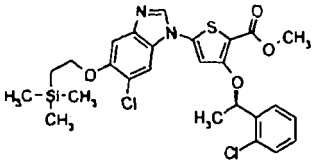
5-({5-Cloro-2-nitro-4-[2-(trimetilsilil)etil]fenil}amino)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvieron {2-[(4-bromo-2-cloro-5-nitrofenil)oxi]etil}(trimetil)silano (1,50 g, 4,25 mmol) y 5-amino-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,33 g, 4,27 mmol) en 40 ml de dioxano con agitación y se desgasificaron con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron carbonato de cesio (6,92 g, 21,2 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,108 g, 0,187 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,0782 g, 0,0854 mmol). La mezcla se calentó a 60ºC durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 1,10 g (al 44%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,19 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 5,68 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,20 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,10 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Etapa G

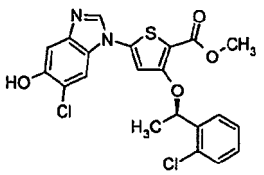
3{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-cloro-5-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 5-({5-cloro-2-nitro-4-[2-(trimetilsilil)etil]fenil}amofenocarboxilato de metilo (1,10 g, 1,88 mmol) en ortoformiato de trimetilo (40 ml). Se añadieron en una sola porción *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,0236 g, 0,0939 mmol) y platino sulfurado sobre carbono (0,147 g, al 5% en peso, 0,0377 mmol). La reacción se puso en 1 atm de hidrógeno y se agitó durante 24 horas. Se añadió más cantidad de platino sulfurado sobre carbono (0,147 g, al 5% en peso, 0,0377 mmol) y la agitación se continuó durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 0,491 g (al 46%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,60 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 1,7, 7,9 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,99 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 4,20 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,13 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Etapa H

5-(6-cloro-5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-cloro-5-{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,490 g, 0,869 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con agitación. Se añadió mediante una jeringa fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 ml, 1,0 mmol). Después de 1 h, se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,50 ml, 0,50 mmol). Después de 30 minutos más, la reacción se vertió en bisulfato sódico acuoso 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio 0,300 g (al 74%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 3,79 (s, 3H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz).

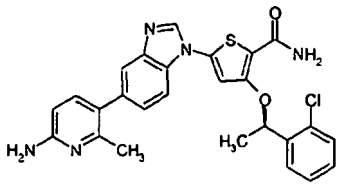
Etapa I

5-(6-cloro-5-hidroxi-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-(6-cloro-5-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-7-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,299 g, 0,645 mmol) se disolvió en amoniaco 7,0 N en metanol (12,0 ml, 84 mmol) en un recipiente a presión con una barra de agitación. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80ºC durante 2,5 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida seguido de una purificación adicional usando cromatografía de fase inversa produjo 0,0744 g (al 26%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,28 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,65 (dd, 1H, *J* = 1,7, 7,7 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* = 1,3, 7,9 Hz), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,09 (s a, 1H), 5,98 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 1,70 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

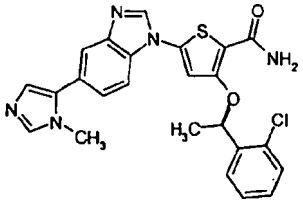
5-[5-(6-Amino-2-metil-3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida y 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa A. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 40%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,080 g (al 40%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 4H), 7,19 (s a, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,42 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 5,82 (s a, 1H), 4,51 (s a, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,*77* (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 504,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

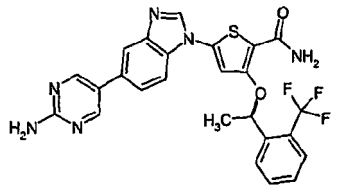
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida y 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa A. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 90%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,050 g (al 30%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,19 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,94 (s a, 1 H),5,87 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,67 (s, 3H), 1,*77* (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IQPA): 478,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

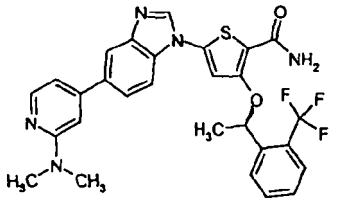
5-[5-(2-Amino-5-pirimidinil)-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y 5-yodo-2-pirimidinamina mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa A. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 80%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,018 g (al 37%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,27 (s a, 2H), 1,82 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IEN): 525,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

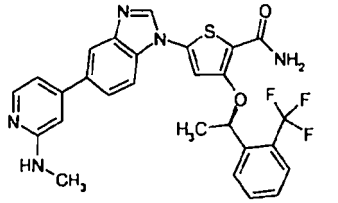
5-{5-[2-(Dimetilamino)-4-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Una solución de 5-[5-(2-fluoro-4-piridinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (0,050 g, 0,09 mmol) y dimetilamina (1,0 ml, al 40% en peso en agua) y etanol (al 95%, 1,0 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 115ºC durante 4 h después de lo cual la mezcla se diluyó con diclorometano y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 5 al 70%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,025 g (al 48%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,51-7,44 (m,2H), 7,19 (s a, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,86 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 5,75 (s a, 1H), 3,17 (s, 6H), 1,80 (d, 3H, J = 6,2 Hz); EM (IQPA): 552,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

5-{5-[2-(Metilamino)-4-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida

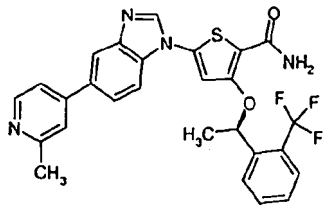


El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(2-fluoro-4-piridinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y metilamina (al 33% en peso) mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 110. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio al 5-70%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,030 g (al 49%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H);

7,64 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J* = 8,6,1,5 Hz), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 6,86 (dd, 1H, *J* = 5,3, 1,3 Hz), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,77 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 3,00 (s, 3H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 538,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

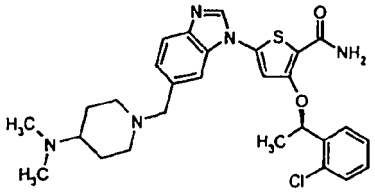
5-[5-(2-Metil-4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida y ácido 2-picolina-4-borónico mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa A. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio al 10-80%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,084 g (al 82%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,39 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 7,23 (s a, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 2,65 (s, 3H), 1,81 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EM (IEN): 523,1 $[M+H]^+$.

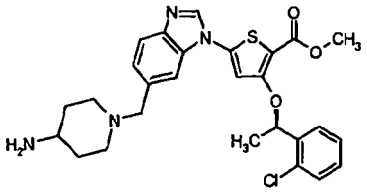
Ejemplo 113

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[4-dimetilamino)-1-piperidinil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

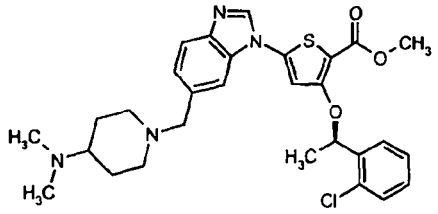
5-{6-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución agitada de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-formil-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,0 g, 4,54 mmol), 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 41,2 mmol) y ácido acético (0,33 g, 15,0 mmol) en dicloroetano (50 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,63 g, 12,47 mmol). La reacción se agitó durante 3,0 h y después se añadió ácido trifluoroacético (17 ml) con refrigeración en baño de hielo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió carbonato potásico sólido para neutralizar el ácido trifluoroacético. Los sólidos se retiraron por filtración. Al filtrado se le añadió gel de sílice (50 g) y los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80/20/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 2,25 g (al 94%) del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN): 525 $[M+H]^+$.

Etapa B

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 5-{6-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil) etil)]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,25 g, 4,29 mmol) en 3:2 de diclorometano:metanol (50 ml) se le añadió formaldehído (0,386 g, 12,85 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (4,72 g, 22,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gel de sílice (10 g), los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (80/20/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 2,16 g (al 91%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 553 $[M+H]^+$.

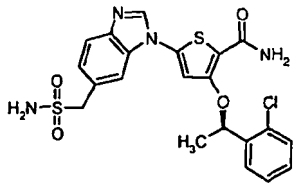
Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]metil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

A un matraz de reacción de vidrio de alta presión se le añadió una mezcla de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]metil}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,16 g, 3,91 mmol) y amoniaco 7 N en metanol (100 ml). El matraz se cerró herméticamente y después se calentó a 80ºC durante -40 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y la mezcla de reacción se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80/20/1 de diclorometano del 0 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano), produciendo 1,76 g (al 84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,24 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,51 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 9,34 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,04 (c, 1H, *J* = 6,35 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,97 (d, 2H, *J* = 11,35 Hz), 2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,07 (t, 2H, *J* = 11,99 Hz), 1,91 (d, 2H, *J* = 12,09 Hz), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,23 Hz), 1,58 (c, 2H, *J* = 12,03 Hz); EM (IEN): 538 $[M+H]^+$.

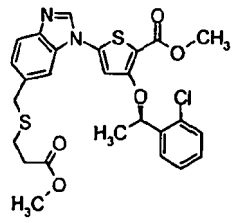
Ejemplo 114

5-{6-[(Aminosulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

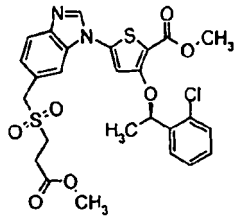
3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(metiloxi)-3-oxopropil]tio}metil}-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una mezcla de metil 5-[6-(clorometil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,00 g, 2,17 mmol), 3-mercaptopropionato de metilo (0,28 ml, 2,60 mmol) y carbonato potásico (0,509 g, 3,68 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 55ºC durante 24 h y después a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y todo el conjunto se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, dando 1,20 g (al 100%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora. EM (IEN): 545 $[M+H]^+$.

Etapa B

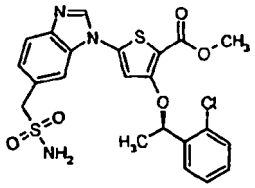
3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(metiloxi)-3-oxopropil]sulfonil}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución en agitación de 3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(metiloxi)-3-oxopropil]tio}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,18 g, 2,16 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0ºC se añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (0,77 g, 4,44 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0ºC durante 2 h y después la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. Todo el conjunto se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida produjo 0,75 g (al 60%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora. EM (IEN): 577 [M+H)+.

Etapa C

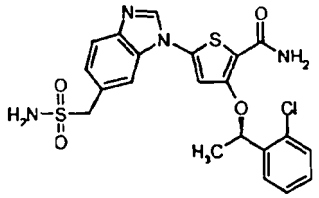
5-{6-[(aminosulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo



Una solución de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[6-({[3-(metiloxi)-3-oxopropil]sulfonil}metil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,600 g, 1,04 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se trató con la adición gota a gota de metóxido sódico (260 μl de una solución del 25% en peso en MeOH, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (0,588 g, 5,2 mmol) y acetato sódico (0,320 g, 2,35 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida produjo 0,35 g (al 67%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora. EM (IEN): 506 $[M+H]^+$.

Etapa D

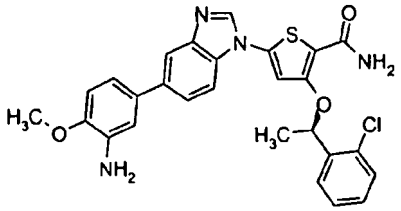
5-{6-[(aminosulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-{6-[(aminosulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 5, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 6,79 (s a, 2H), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,43-4,36 (m, 2H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IEN): 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

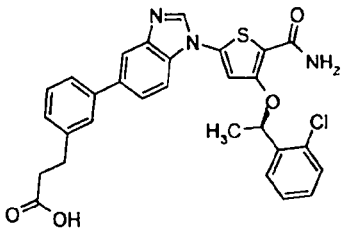
5-{5-[3-Amino-4-metiloxi)fenil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi)tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 7. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68-7,53 (m, 3H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,05-6,95 (m, 3 H), 6,10 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 1,84 (d, 2H, *J* = 5,9 Hz), 1,20 (d, 3H, *J* = 5,7 Hz); EM (IEN): 519 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

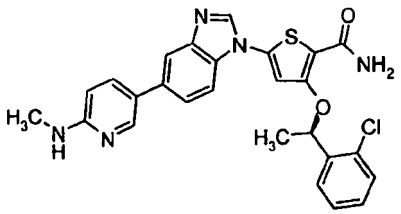
Ácido 3-{3-[1-(5-(Aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]-oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-5-il]fenil}propanoico



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 7. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,31 (m, 12H), 7,27 (s, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 3,00-2,61 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz); EM (IEN): 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

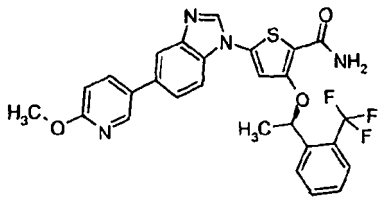
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi)-5-{5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-cloroprienil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 1,8, 7,6 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 1,4, 8,7 Hz), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,05 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 2,90 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, J = 6,5 Hz); EM (IEN): 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118

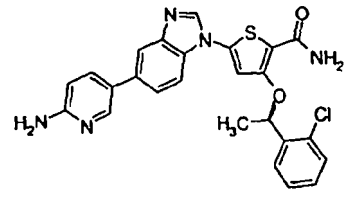
5-(5-[6-(Metiloxi)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil) fenil)]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 98; Etapa A y B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,07 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,97-5,93 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,74 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EM (IEN): 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

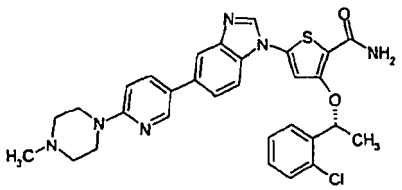
[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 2,6, 8,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,00-5,96 (m, 3H), 1,71 (d, 3H, J = 5,9 Hz); EM (IEN): 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

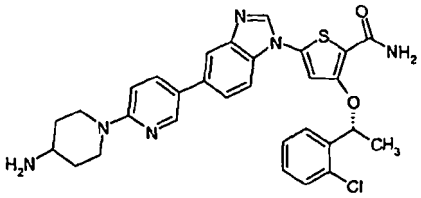
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{5-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H, J = 1,7, 7,6), 7,63 (dd, 1H, J = 1,4,8,7 Hz), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,43 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,99 (c, 1H, J = 6,6 Hz), 3,54-3,47 (m, 4H), 2,41-2,36 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, J = 5,9 Hz); EM (IEN): 573,31 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

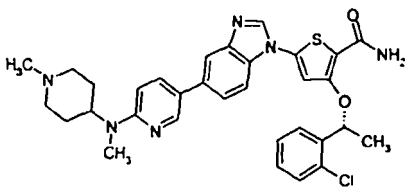
5-{5-[6-(4-Amino-1-piperidinil)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39-8,37 (m, 2H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,05 (m, 1H), 4,32 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 4,02 (d, 2H, J = 14,5 Hz), 2,99-2,92 (m, 3H), 2,83-2,72 (m, 2H), 1,93 (d, 2H, J = 13,1 Hz), 1,79 (d, 3H, J = 5,5 Hz); EM (IEN): 573,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

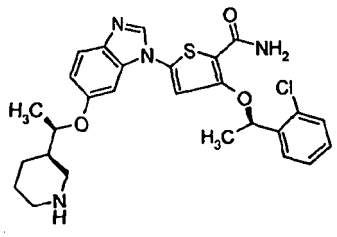
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(5-{6-[metil(1-metil-4-piperidinil)amino]-3-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]tiofeno-2-carboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 57. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 2,5,8,7 Hz), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 3H), 6,62 (s,1 H), 6,58 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 5,87 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,63-4,54 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,77 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 1,74-1,70 (m, 2H); EM (IEN): 601,31 $[M+H]^+$.

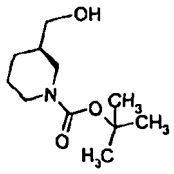
Ejemplo 123

3-[(1R)-(2-Clorofenil)etoxi]-5-(6-{(1R)-1-[(3R)-piperidin-3-il]etoxi}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

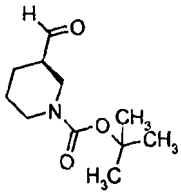
(3R)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 3-etil (*3R*)-piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (2,40 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (50,0 ml) y la solución se enfrió a -78ºC. Después, se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (28,0 ml, 28,0 mmol) durante 15 min. Después de 1 h, la mezcla se calentó a -40ºC y se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (50,0 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo 1,23 g (al 61%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4,50 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 3,86-4,04 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 1H).

Etapa B

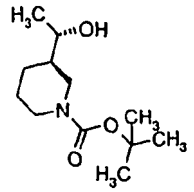
(3R)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió (*3R*)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,23 g, 5,71 mmol) en diclorometano (20,0 ml) y se enfrió a 0ºC. Después, se añadieron peryodinano de Dess-Martin (3,60 g, 8,57 mmol), bicarbonato sódico (960 mg, 11,4 mmol) y agua (0,100 ml, 5,71 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se inactivó con sulfito sódico acuoso saturado (100 ml) a 0ºC. Se añadió diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo 1,08 g (al 88%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,71 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,72-3,56 (m, 1H), 3,33 (dd, 1H, J = 8,4,13,5 Hz), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 9H).

Etapa C

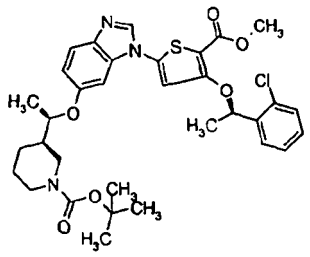
(3R)-3-[(1S)-1-hidroxietil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió (3*R*)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,69 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) y se enfrió a -78ºC. Después, se añadió bromuro de metilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 14,1 ml, 7,03 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó durante 45 minutos a -78ºC y se interrumpió con agua (20,0 ml) a esta temperatura. La mezcla se calentó a 0ºC y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El material en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna, dando 300 mg (al 56%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,77-3,67 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 2H), 3,21-2,99 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 3H), 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Etapa D

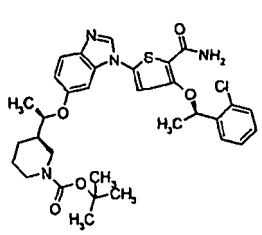
(3R)-3-[(1R)-1-({1-[4-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(metoxicarbonil)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}oxi)etil] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (*3R*)-3-[(1S)-1-hidroxietil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa A. EM (IEN): 640 $[M+H]^+$.

Etapa E

(3R)-3-{(1R)-1-[(1-{5-(aminocarbonil)-4-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)oxi] etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (3*R*)-3-[(*1R*)-1-({1-[4-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(metoxicarbonil)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}oxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa C. EM (IQPA): 625 $[M+H]^+$.

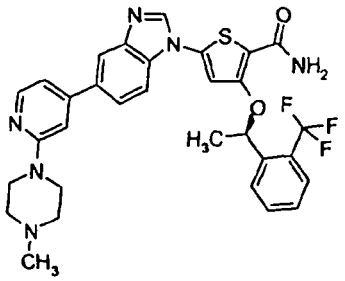
Etapa F

3-[(1R)-1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(6-{(1R)-1-[(3R)-piperidin-3-il]etoxi}-1H-benzoimidazol-1-il)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (*3R*)-3-{(1*R*)-1-[(1-{5-(aminocarbonil)-4-[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etoxi]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi]etil}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 20, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,36 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,59 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,44 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,44-4,13 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,69 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H),1,15 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 525 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

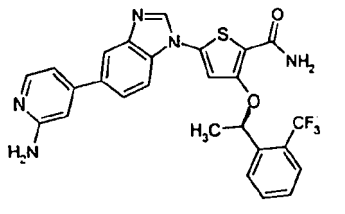
5-{5-[2-(4-Metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Una solución de 5-[5-(2-fluoro-4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (0,243 g, 0,46 mmol), 1-metil piperazina (0,4 ml, 3,6 mmol) y etanol (al 95%, 0,4 ml) se calentó en un microondas Personal Chemistry a 180ºC durante 36 min, después de lo cual la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (90/9/1 de diclorometano del 10 al 100%/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano) proporcionó 0,200 g (al 71%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,57 (dd, 1H, *J* = 8,5, 1,6 Hz), 7,50 (m, 2H), 7,21 (s a, 1H), 6,92 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 5,81 (s a, 1H), 3,74 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,82 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); EM (IEN): 607,3 $[M+H]^+$.

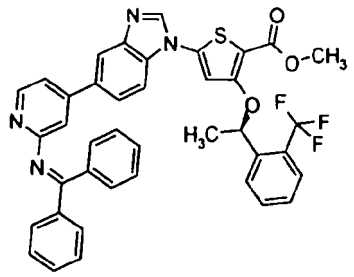
Ejemplo 125

5-[5-(2-Amino-4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

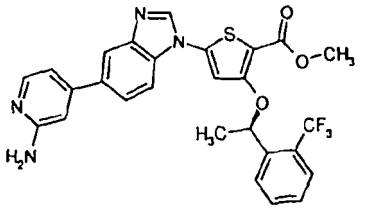
5-(5-{2-[(difenilmetilideno)amino]-4-piridinil}-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución desgasificada de 5-[5-(2-cloro-4-piridinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,250 g, 0,45 mmol) y benzofenona imina (0,09 ml, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (367 mg, 1,13 mmol) seguido de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (10,0 mg, 0,018 mmol) y tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (8,0 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90ºC durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 60%:hexanos), produciendo 0,255 g (al 83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): 703,3 $[M+H]^+$.

Etapa B

5-[5-(2-amino-4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A una solución de 5-(5-{2-[(difenilmetilideno)amino]-4-piridinil}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,160 mg, 0,228 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (3,0 ml, 6,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se evaporó sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 100%/metanol/diclorometano:diclorometano) proporcionó 0,107 g (al 88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN): 539,2 $[M+H]^+$.

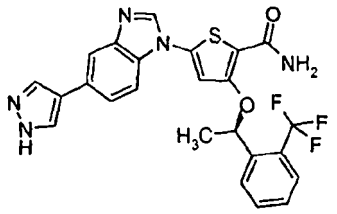
Etapa C

5-[5-(2-amino-4-piridinil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(2-amino-4-piridinil)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(*1R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,107 g, 0,199 mmol) y 8 ml de amoniaco 7 N en metanol calentando en un recipiente cerrado herméticamente a 85ºC durante 10 h. La mezcla se evaporó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (1/9/90 de hidróxido de amonio del 10 al 90%/metanol/diclorometano:diclorometano), dando 0,085 g (al 82%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 6,75 (s, 1H), 5,95 (m, 3H), 1,73 (d, 3H, J = 6,0 Hz); EMAR calc. para $C_{26}H_{21}N_5O_2F_3S$ $[M+H]^+$ 524,1368, encontrado 524,1367.

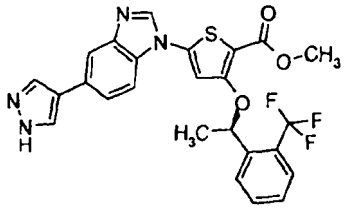
Ejemplo 126

5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3({(1R)-1-[2-(triftuorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato



Se trató 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (148 mg, 0,76 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3 ml) con carbonato sódico acuoso 1 N (1,5 ml, 1,5 mmol), 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,38 mmol) y aducto de 1,1'-bis-difenilfosfinoferroceno dicloropaladio (ll) y diclorometano (70 mg, 0,07 mmol) y se calentó a 80ºC durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre 5:1 de cloroformo:metanol y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró y se concentró y se puso en una bomba de vacío durante una noche para retirar la *N,N*-dimetilacetamida restante. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 al 100% en hexanos, con trietilamina al 0,5%), produciendo 132 mg (al 68%) del compuesto del título en forma de una espuma. EM (IQPA): 512,9 $[M+H]^+$.

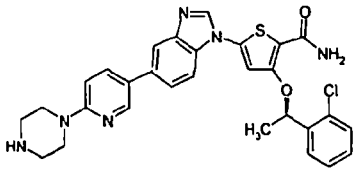
Etapa B

5-[5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa B. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (m, 4H), 7,72 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,45 (m, 3H), 7,20 (s a, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,85 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 1,80 (d, 3H, J = 6,0 Hz); EMAR calc. para $C_{24}H_{19}N_5O_2F_3S$ $[M+H]^+$ 498,1212, encontrado 498,1204.

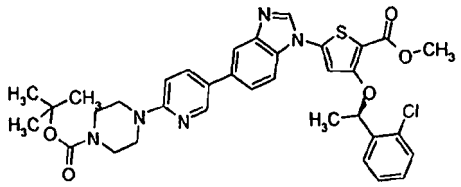
Ejemplo 127

3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{5-[6-(1-piperazinilil)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

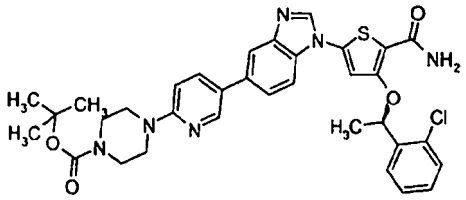
4-[5-(1-{4-[[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-5-il)-2-piridinil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-bromo-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil) etil)]oxi}tiofeno-2-carboxilato de metilo y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa A. EM (IQPA): 674,1 $[M+H]^+$.

Etapa B

4-{5-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1H-benzoimidazol-5-il]-2-piridinil}-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-[5-(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi)-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-5-il)-2-piridinil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa B. EM (IQPA): 659,1 $[M+H]^+$.

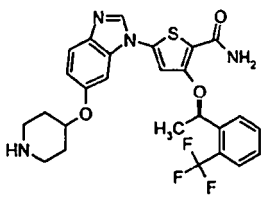
Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{5-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-{5-[1-(5-(aminocarbonil)-4-([(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxil-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-5-il]-2-piridinil}-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 59, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, CDC_3): δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,85 (s a, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 7,6,1,7 Hz), 7,69-7,55 (m, 3H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,04 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 3,53-3,47 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, J = 6,3 Hz); EMAR calc. para $C_{29}H_{27}ClN_6O_2S$ $[M+H]^+$ 559,1680, encontrado 559,1676.

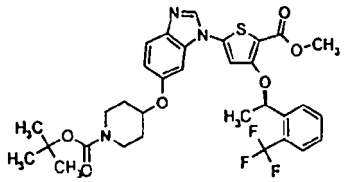
Ejemplo 128

5-[6-(4-Piperidiniloxi-1H-benzoimidazol)-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(triftuorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

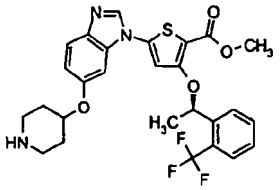
4-({1-[5-[metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1H-benzoimidazol-6-il}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se combinaron 5-(6-hidroxi-1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-etil)oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,478 g, 1,03 mmol), carbonato de cesio (0,470 g, 1,44 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(tolueno-4-sulfoniloxi)-piperidina-1-carboxílico (0,439 g, 1,24 mmol) en 10 ml de *N*,*N*-dimetilformamida y se calentaron a 60ºC con agitación. La reacción se calentó durante 36 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,482 g (al 72%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,97 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,63 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). EM (IEN): 646 $[M+H]^+$.

Etapa B

5-[6-(4-piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 4-({1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tienil]-1*H*-benzoimidazol-6-il}oxi)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,84 g, 2,85 mmol) en diclorometano (30 ml) con agitación y se enfrió a 0ºC. Se añadió gota a gota mediante un embudo de adición ácido trifluoroacético (10,0 ml, 130 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (60 ml). Se usó una solución acuosa saturada bicarbonato sódico para ajustar el pH a básico. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó una vez con diclorometano y una vez con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,37 g (al 88%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,61 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,8 Hz), 5,96 (c, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,63 (d, 3H, *J* = 6,1 Hz), 1,51-1,38 (m, 2H); EM (IEN): 546 $[M+H]^+$.

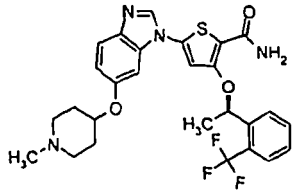
Etapa C

5-[6-(4-Piperidiniloxi)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

Se disolvió 5-[6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,154 g, 0,282 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (12,0 ml, 84,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 80ºC durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,129 g (al 86%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,81 (s a, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 5,94 (c, 1H, *J* = 6,2 Hz), 4,44 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz), 1,59-1,46 (m, 2H); EM (IEN): 531 $[M+H]^+$.

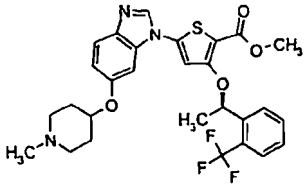
Ejemplo 129

5-{6-[(1-Metil-4-piperidiniloxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

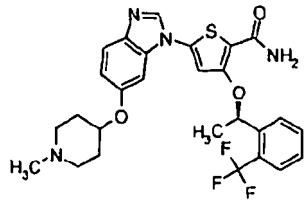
5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Se disolvió 5-[6-(4-piperidiniloxi)-1*H*-benzoimidazol-1-il]-3-({(1*R*)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,200 g, 0,367 mmol) en diclorometano (4 ml) y metanol (2 ml). Se añadieron mediante una jeringa ácido acético (0,025 ml, 0,44 mmol) y formaldehído (0,055 ml, al 37% en agua, 0,74 mmol). Se añadió en una sola porción triacetoxiborohidruro sódico (0,117 g, 0,552 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se vertió en diclorometano y bicarbonato sódico acuoso semisaturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x) y acetato de etilo (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,150 g (al 73%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (s a, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,97 (c, 1H, J = 6,0 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,62 (d, 3H, J = 6,0 Hz); EM (IEN): 560 $[M+H]^+$.

Etapa B

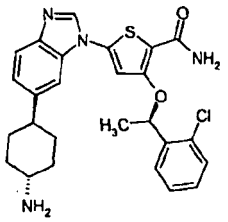
5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1H-benzoimidazol-1-il}-3({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}oxi)-2-tiofenocarboxamida



Se disolvió 5-{6-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-3-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil)oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,148 g, 0,264 mmol) en amoniaco 7 N en metanol (12,0 ml, 84,0 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 80ºC durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 0,138 g (al 96%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,82 (s a, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 5,95 (c, 1H, J = 6,2 Hz), 4,36 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,73 (d, 3H, J = 6,2 Hz),1,71-1,57 (m, 2H); EM (IEN): 545 $[M+H]^+$.

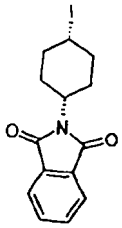
Ejemplo 130

5-6-trans-4-Aminociclohexil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



Etapa A

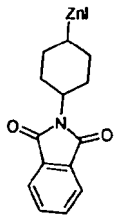
2(cis-4-yodociclohexil)-1H-isoindolo-1,3-(2H)-diona



A una solución enfriada (0ºC) de 2-(trans-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-isoindolo-1,3(2H)-diona (10,0 g, 40,8 mmol, preparado mediante un procedimiento análogo al del documento EP0186087A1) en diclorometano (140 ml) y tetracloruro de carbono (270 ml) se le añadieron trifenilfosfina (12,8 g, 48,9 mmol), imidazol (3,33 g, 48,9 mmol) y yodo (12,6 g, 49,8 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 17 h y después se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 10% p/v (300 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato sódico acuoso al 10% p/v (1 x 200 ml), cloruro sódico acuoso saturado (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 15 al 70%:hexanos) produjo 8,52 g (al 59%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHZ, $CDCl_3$): δ 7,84 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 4H).

Etapa B

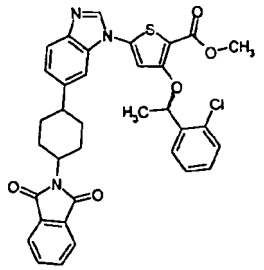
[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)ciclohexil](yodo)cinc



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(cis-4-yodociclohexil)-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa A.

Etapa C

3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) ciclohexil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de trietilo y 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)ciclohexil](yodo)cinc mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa B. EM (IQPA): 640,25 $[M+H]^+$.

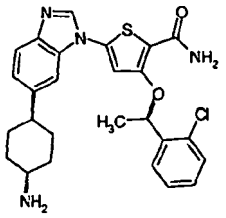
Etapa D

5-[6-trans-4-aminociclohexil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1H)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R)*-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-(4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)ciclohexil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxilato de metilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol del 0 al 10%:cloroformo con hidróxido de amonio acuoso al 1%) produjo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros *trans:cis* junto con una porción de *N*-{4-[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1*R)*-7-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]ciclohexil)-1,2-bencenodicarboxamida. Este último material se sometió de nuevo a las condiciones de reacción como se ha descrito anteriormente, produciendo más cantidad del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros *trans:cis*. Estos dos lotes del compuesto del título se combinaron y se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 50%:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) y después se liberaron de la base agitando con una resina de MP-Carbonato en metanol durante 2 h, produciendo el compuesto del título *trans* puro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* = 2,0, 7,4 Hz), 7,47-7,32 (m, 4H), 7,23 (s a, 1H), 7,19 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,4 Hz), 6,60 (s, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 2,92 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,*77* (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,62-1,34 (m, 4H); EM (IEN): 495,23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

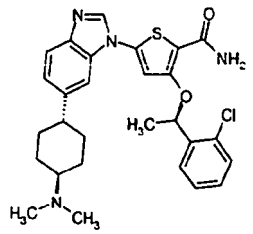
5-[6-(cis-4-Aminociclohexil)-1H-benzoimidazol-1-il]-3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título *cis* puro se aisló durante el procedimiento de purificación que se ha descrito en el Ejemplo 130, Etapa D. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H, *J* = 1,9, 7,5 Hz), 7,44-7,28 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,27 (s a, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 3,29 (t, 1H, *J* = 3,0 Hz), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 12H); EM (IEN): 495,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

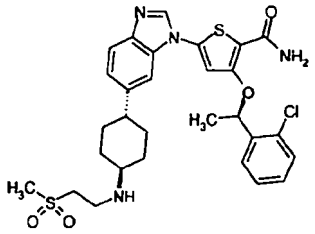
3-{[1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[trans-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,49 (dd, 1H, *J* = 1,9, 7,5 Hz), 7,47-7,27 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,87 (c, 1H, *J* = 6,5 Hz), 5,77 (s a, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (m, 7H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,59-1,36 (m, 4H); EM (IQPA): 523,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

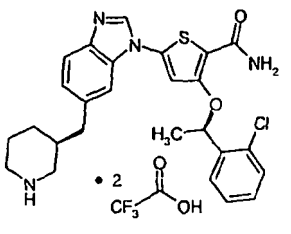
3-{[1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxil-5-[6-(trans-4-1-[2-(metilsulfonil)etil]amino}ciclohexil)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 95, con la reacción realizándose a 70ºC durante 21,5 h. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, *J* = 1,9, 7,6 Hz), 7,42 (dd, 1H, *J* = 1,5, 7,7 Hz), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,23 (s a, 1H), 7,20 (dd, 1H, *J* = 1,5, 8,4 Hz), 6,60 (s, 1H), 5,88 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 5,81 (s a, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,61 (m, 2H),2,11 (m, 2H), 1,94 (m,2H), 1,78 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,68 (s a, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,27 (m, 2H); EM (IQPA): 601,59 $[M+H]^+$.

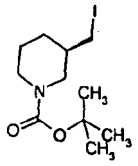
Ejemplo 134

Sal bis(trifluoroacetato) de 3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(3S)-3-piperidinilmetil]-1H-benzoimidazol-1-il}-tiofenocarboxamida



Etapa A

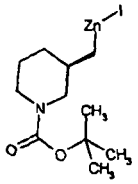
(3R)-3-(yodometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución enfriada (0ºC) de trifenilfosfina (7,38 g, 28,1 mmol), imidazol (1,91 g, 28,1 mmol) y (3*R*)-3-(hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,05 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (12,4 ml) a 0ºC se le añadió mediante un embudo de adición yodo (7,13 g, 28,1 mmol) en tetrahidrofurano (12,2 ml) durante 15 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 17,5 h y después se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico acuoso al 10% p/v (20 ml). La mezcla se lavó con hexanos (2 x 50 ml). Los lavados de hexano combinados se lavaron con agua (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo del 10 al 30%:hexanos) produjo 5,94 g (al 65%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,05 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,08 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 10H), 1,24 (m, 1H).

Etapa B

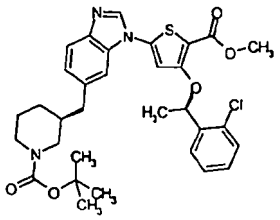
[((3R)-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-piperidinil)metil](yodo)cinc



El compuesto del título se preparó a partir de (*3R*)-3-(yodometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa A.

Etapa C

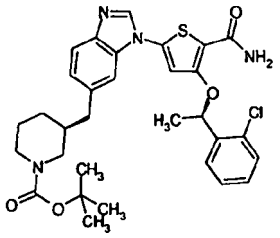
(3S)-3-[(1-{4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1H-benzoimidazol-6-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxil}-5-(6-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-1*H*-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo y [((*3R*-1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-piperidinil)metil](yodo)cinc mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 94, Etapa B. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,84 (c, 1H, J = 6,1 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,75 (m,4H), 1,62 (m,3H), 1,44 (m, 11H), 1,12 (m, 1H); EM (IQPA): 610,30 $[M+H]^+$.

Etapa D

(3S)-3-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi-2-tienil)-1H-benzoimidazol-6-il] metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



El compuesto del título se preparó a partir de (3S)-3-[(1-{4-{[(1*R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-[(metiloxi)carbonil]-2-tienil}-1*H*-benzoimidazol-6-il)metil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H, J = 1,1, 8,2 Hz), 6,62 (s, 1H), 5,89 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,78 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,66 (m, 3H), 1,41 (m, 11H); EM (IQPA): 595,34 $[M+H]^+$.

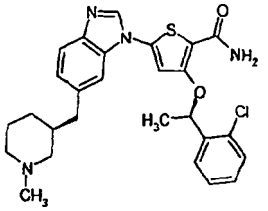
Etapa E

Sal bis (trifluoroacetato) de 3-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-{6-[(3S)-3-piperidinilmetil]-1H-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Título)

El compuesto del título se preparó a partir de (3S)-3-{[1-(5-(aminocarbonil)-4-{[(1R)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-2-tienil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]metil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 49, Etapa D. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,26 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (s a, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,47-7,28 (m, 5H), 6,91 (s a, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 3,35 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,88 (m,2H), 1,78 (m,4H), 1,19 (m, 1H); EM (IQPA): 495,30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

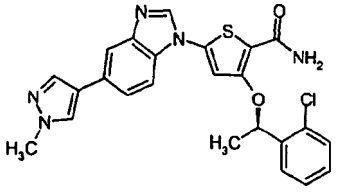
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-(6-{[(3S)-1-metil-3-piperidinil]metil}1H-benzoimidazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3-{[(*1R*)-1-(2-clorofenil)etil]oxi}-5-(6-[(3S)-3-piperidinilmetil]-1*H*-benzoimidazol-1-il}-2-tiofenocarboxamida mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 52. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,49 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 3H), 7,22 (s a, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,00 (c, 1H, J = 6,3 Hz), 2,66-2,53 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,72 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,57 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 0,91 (m, 1H); EM (IEN): 509,27 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

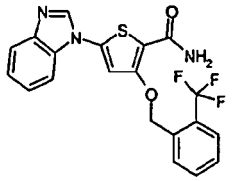
3-{[(1R)-1-(2-Clorofenil)etil]oxi}-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-1-il]-2-tiofenocarboxamida



Se suspendió 1-metil-4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirazol (1,6 g, 7,6 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (22 ml) y se trató con carbonato sódico acuoso 1 N (11,7 ml, 11,7 mmol), 5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)-3-{[(*1R*)-1-(2-cloroprienil)etil]oxi}-2-tiofenocarboxamida (2,8 g, 5,9 mmol) y aducto de 1,1'-bis difenilfosfinoferraceno dicloropaladio (II) y diclorometano (479 mg, 0,59 mmol) y se calentó a 80ºC durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre 5:1 de diclorometano: metanol y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró, se concentró y se puso en una bomba de vacío a 50ºC durante una noche para retirar la *N,N*-dimetilacetamida residual. El aceite se disolvió en diclorometano. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (90/9/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio:diclorometano). El producto se trituró en éter dietílico y se filtró, produciendo 2,85 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Debido a una impureza, el sólido se disolvió en diclorometano y se purificó de nuevo por cromatografía en columna (acetato de etilo:metanol), produciendo el producto en forma de un sólido de color blanco (2,76 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,68 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,5 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 5,99 (c, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,85 (s, 3H), 1,72 (d, 3H, *J* = 6,2 Hz); EMAR $C_{24}H_{20}ClN_5O_2S$: $[M^+H]^+$ calc. 478,1100, encontrado 478,1102.

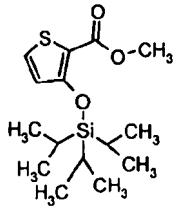
Ejemplo 137

5-(1H-Benzoimidazol-1-il)-3-{[2-trifluorometil)bencil]oxi}-tiofeno-2-carboxamida



Etapa A

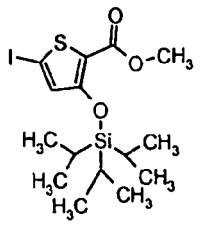
3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo



En una atmósfera inerte, se disolvieron 3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo (15 g, 94,8 mmol) e imidazol (16,1 g, 237 mmol) en diclorometano (120 ml) seguido de la adición gota a gota de cloruro de triisopropil sililo (21,3 ml, 99,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en un embudo de decantación que contenía diclorometano (200 ml). La solución orgánica se lavó con una solución acuosa 0,1 N de HCl (3 x 200 ml), agua destilada (1 x 100 ml) seguido de salmuera (2 x 200 ml). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró, dando 28,8 g de un aceite de color gris. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se añadió gel de sílice (75 g). Tras la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en dos cartuchos de carga sólidos separados y se sometieron a un gradiente de elución con hexanos:acetato de etilo (100:0) a hexanos:acetato de etilo (70:30) usando dos cartuchos de gel de sílice separados RediSep (330 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 3-[(triisopropilsilil)oxi] tiofeno-2-carboxilato de metilo (25,68 g) en forma de un aceite de color dorado. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 18H). EM (ES-, m/z) 313 (M-1).

Etapa B

5-yodo-3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

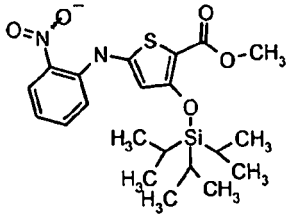


Procedimiento A: En atmósfera de nitrógeno un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l secado al horno equipado con un embudo de adición de 100 ml, un termómetro y un tapón de goma se cargó con THF anhidro (500 ml, Sure Seal) a través de una cánula. A éste se le añadió 3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (25,16 g, 79,9 mmol) y se enfrió a -78ºC con un baño de hielo seco/acetona. Después, se añadió gota a gota una solución 1,8 M de LDA (48,8 ml, 87,9 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -70ºC. Se agitó durante 2 horas a -78ºC seguido de la adición de yodo sólido (22,3 g, 87,9 mmol) causando un exotermo y volviendo la mezcla de color púrpura intenso. Después de agitar a -78ºC durante 30 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en un embudo de decantación que contenía diclorometano (500 ml). Se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (2 x 250 ml), una solución acuosa al 10% de meta bisulfito sódico (1 x 250 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se retiró, dando un aceite de color naranja oscuro. Se diluyó en diclorometano (300 ml) y se añadió gel de sílice (75 g). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en dos cartuchos de carga sólidos separados y se sometieron a un gradiente de elución con hexanos:acetato de etilo (100:0) a hexanos:acetato de etilo (70:30) usando tres cartuchos de gel de sílice separados RediSep (330 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite impuro de color dorado (31,6 g). Después, el aceite se disolvió en hexanos y se añadió a una columna ultrarrápida (1 kg de SiO_2) eluyendo con hexanos:tolueno (70:30). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-yodo-3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (20 g, al 85%) en forma de un aceite de color dorado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,79 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 3H), 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 18H). EM (ES+, m/z) 441 (M+1).

Procedimiento B: En atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron THF seco (25 ml) y N,N-diisopropilamina (0,89 ml, 6,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de cloruro de propilmagnesio en éter dietílico (3,0 ml, 6,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A esta mezcla se le añadió una solución de 3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,18 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se dejó reaccionar durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de yodo (1,94 g, 7,64 mmol) en THF anhidro (4 ml) hasta que el color pardo oscuro persistió. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró, dando un aceite. Se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos:tolueno (80:20) a hexanos:tolueno (65:35). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-yodo-3-[(triisopropilsilil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,12 g) en forma de un aceite de color dorado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,80 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,34-1,22 (m, 3H), 1,11 (d, J = 7,1 Hz, 18H). EM (ES+, m/z) 441 (M+1).

Etapa C

5-[(2-nitrofenil)amino]-3-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo

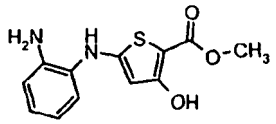


En atmósfera de nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-yodo-3-[(triisopropilsilil)oxi] tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,57 mmol) seguido de la adición de tolueno seco (5 ml), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,026 g, 0,028 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0,017 g, 0,056 mmol), carbonato de cesio (0,277 g, 0,85 mmol) y finalmente 2-nitroanilina (0,102 g, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a 50ºC durante 24 horas.

La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía diclorometano (50 ml) y se lavó con agua destilada (2 x 50 ml) seguido de salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró, dando un aceite de color pardo. Se diluyó en diclorometano (25 ml) y se añadió gel de sílice (1 g). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución con hexanos:acetato de etilo (100:0) a hexanos:acetato de etilo (70:30) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-[(2-nitrofenil)amino]-3-{[tris(1-metil)etil)silil]oxi}-2-tiofenocarboxitato de metilo (0,138 g) en forma de un sólido de color naranja brillante. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,63 (s, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,35-1,24 (m, 3H), 1,14 (d, J = 7,3 Hz, 18H). EM (ES+, m/z) 451 (M+1).

Etapa D

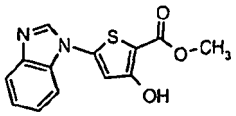
5-[(2-aminofenil)amino]-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo



A un matraz Fischer Porter de 150 ml se le añadió 5-[(2-nitrofenil)amino]-3-{[tris(1-metiletil)silil]oxi}-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,138 g) y se disolvió en etanol (10 ml). A esta mezcla se le añadió paladio al 5% sobre carbono (húmedo) (0,050 mg) y el matraz se conectó a un hidrogenador Fischer Porter. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x) y después se evacuó antes de añadir gas hidrógeno (379,31 kPa (55 psi)). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después de lo cual el matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 x). El matraz se retiró y se filtró al vacío sobre celite lavando con etanol (3 x 10 ml), metanol (1 x 10 ml) y acetato de etilo (1 x 10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color dorado. Se diluyó en diclorometano (25 ml) y se añadió gel de sílice (0,200 g). Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución con diclorometano:metanol (100:0) a diclorometano:metanol (90:10) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-[(2-aminofenil)amino]-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,045 g) en forma de un aceite de color dorado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) considerada para todos los protones no intercambiables: δ 7,21 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,1-7,06 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,79 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 265 (M+1).

Etapa E

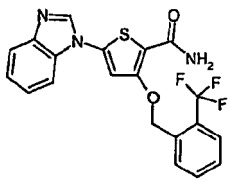
5-(1H-benzoimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo



En un tubo cerrado herméticamente, se disolvió 5-[(2-aminofenil)amino]-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,045 g, 0,17 mmol) en ortoformiato de trietilo anhidro (2 ml) y se calentó a 90ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en diclorometano (25 ml), se lavó con una solución acuosa 0,1 N de HCl (2 x 25 ml) y después con salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite de color amarillo. Se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió gel de sílice (0,2 g). Tras la evaporación de los volátiles a presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólido y se sometieron a un gradiente de elución con hexanos:acetato de etilo (100:0) a hexanos:acetato de etilo (60:40) usando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-(1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,039 g) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,81 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 275 (M+1).

Etapa F

5-(1H-Benzoimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}-tiofeno-2-carboxamida

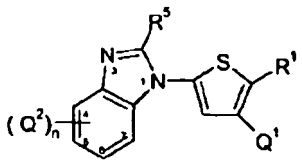


A una solución de 5-(1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (75 mg, 0,27 mmol) y K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (78 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 2 ml de H_2O y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua seguido de Hexano. Se aisló 5-(1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo se aisló en forma de un sólido de color amarillo (100 mg).

Se combinaron 5-(1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (96 mg, 0,22 mmol) y amonio 7 M en MeOH (~10 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 80ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se evaporó a un pequeño volumen y se enfrió a ta. El sólido se recogió por filtración, dando 5-(1*H*-benzoimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxiltiofeno-2-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (50 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,82-7,77 (m, 3H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,79 (s a, 1H), 5,56 (s, 2H). EM (ES+, m/z) 418 (M+1).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



I

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)$-Ph, $-C(O)N(R^7)-R^2$-Ph, $-C(O)N(R^7)C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R_2-OR^7$, $-R^2-O-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)$-Ph, $-C(S)N(R^7)-R^2$-Ph, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)$-Ph, $-C(=NR^7)N(R^8)R^2$-Ph, $-R^2-NR^7R^8$, -CN, $-OR^7$,$-NR^7R^8$, $N(R^7)$-Ph, $-N(R^7)-R^2$-Ph, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, -N(alquilo)$_2$, -CN y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1,2,3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halo, alquilo, oxo, -OH, $-R^2$-OH, -O-alquilo, $-R^2$-O-alquilo, $-NH_2$, -N(H)alquilo, -N(alquilo)$_2$, -CN y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1 y al menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada Q^2 es igual o diferente y es un grupo de fórmula:

$$-(R^2)_{aa} - (Y^2)_{bb} - (R^2)_{cc} - R^4$$

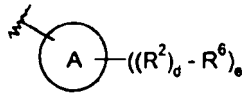
o dos grupos adyacentes Q^2 se seleccionan entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{5-6}, cicloalquenilo C_{5-6}, fenilo, un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

aa, bb y cc son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

cada Y^1 e Y^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por -O-, -S(O)-, $-N(R^7)$-, -C(O)-, -OC(O)-, $-CO_2$-, $-C(O)N(R^7)$-, $-C(O)N(R^7)S(O)_2$-, $-OC(O)N(R^7)$-, $-OS(O)_2$-, $-S(O)_2N(R^7)$-, $-S(O)_2N(R^7)C(O)$, $-N(R^7)S(O)_2$-, $-N(R^7)C(O)$-, $-N(R^7)CO_2$- y $-N(R^7)C(O)N(R^7)$-;

cada R^2 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por alquileno, alquenileno y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es igual o diferente cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, -CN, $-N_3$ y un grupo de fórmula (ii):



ii

en la que:

el anillo A se selecciona entre el grupo constituido por cicloalquilo C_{5-10}, cicloalquenilo C_{5-10}, arilo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

cada d es 0 ó 1;

cada e es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, -CH(OH)-R^2-OH, -C(O)R^7-CO_2R^7, -CO_2-R_2-Ph, -CO_2-R^2-Het, -C(O)NR^7R^8, -C(O)N(R^7)C(O)R^7, -C(O)N(R^7)CO_2R^7, -C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8, -C(O)N(R^7)S(O)$_2R^7$, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^8, =O, -OR^7, -OC(O)R^7, -OC(O)Ph, -OC(O)Het, -OC(O)NR^7R^8, -O-R^2-S(O)R^7, -S(O)$_f R^7$, -S(O)$_2NR^7R^8$, -S(O)$_2$Ph, -S(O)$_2$Het, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)CO_2R^8, -N(R^7)-R^2-CO_2R^8, -N(R^7)C(O)NR^7R^8, -N(R^7)-R^2-C(O)NR^7R^8, -N(R^7)C(O)Ph, -N(R^7)C(O)Het, -N(R^7)Ph, -N(R^7)Het, -N(R^7)C(O)NR^7-R^2-NR^7R^8, -N(R^7)C(O)N(R^7)Ph, -N(R^7)C(O)N(R^7)-R^2-Het, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -N(R^7)-R^2-S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN y -N_3;

donde, cuando Q^1 se define de manera que b es 1 y c es 0, R^3 no es halo, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, -CO_2R^7, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^7, -OR^7, -S(O)$_f R^7$, -S(O)$_2NR^7R^8$, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN, -N_3;

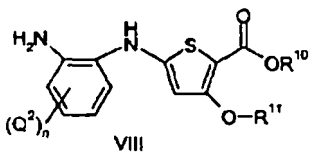
donde, cuando Q^2 se define de manera que bb es 1 y cc es O, R^4 no es halo, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, -CO_2R^7, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^7, -OR^7, -S(O)$_f R^7$, -S(O)$_2NR^7R^8$, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN, -N_3;

R^5 es H.

f es 0, 1 ó 2; y

cada R^7 y cada R^8 son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; o sal farmacéuticamente aceptable;

comprendiendo dicho procedimiento ciclar un compuesto de fórmula (VIII):

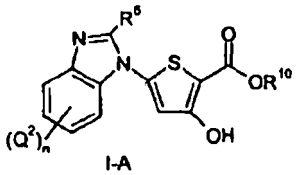


VIII

R^{10} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados;

R^{11} es H o un grupo protector de triisopropilsililo;

y opcionalmente retirar el grupo protector de triisopropilsililo para preparar un compuesto de fórmula (I-A):



I-A

en la que

Alquilo (y alquileno) se refiere a cadenas hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituidas una o más veces con un halógeno.

donde, cuando Q^2 se define de manera que bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halo, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^8, -CO_2R^7, -C(S)R^7, -C(S)NR^7R^8, -C(=NR^7)R^8, -C(=NR^7)NR^7R^8, -CR^7=N-OR^7, -OR^7, -S(O)$_f R^7$, -S(O)NR^7R^8, -NR^7R^8, -N(R^7)C(O)R^8, -N(R^7)S(O)$_2R^8$, -NO_2, -CN o -N_3;

R^5 se selecciona de H.

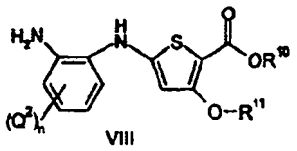
f es 0, 1 ó 2; y

cada R^7 y cada R^8 son los mismos o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con el primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) anterior o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a) ciclar un compuesto de fórmula (VIII):



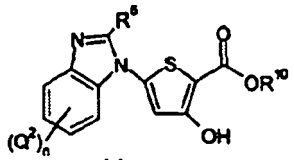
VIII

en la que

R^{10} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados; y

R^{11} es H o un grupo protector de triisopropilsililo;

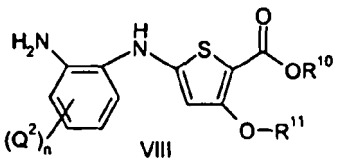
y opcionalmente retirar el grupo protector de triisopropilsililo para preparar un compuesto de fórmula (I-A):



I-A

b) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I-A) en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos).

2. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VIII):



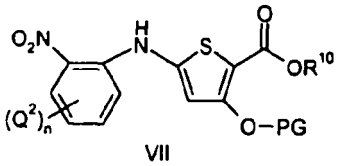
VIII

en la que:

n, Q^2 R^{11} y R^{10} son como se han definido en la reivindicación 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

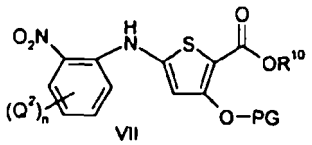
que comprende reducir un compuesto de fórmula (VII):



VII

en la que PG es un grupo protector de triisopropilsililo.

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VII):



VII

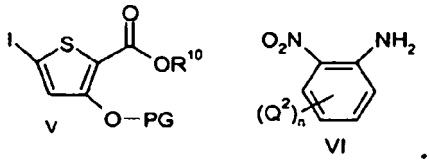
en la que:

n, Q^2 y R^{10} son como se han definido en la reivindicación 1 y

PG es un grupo protector de triisopropilsililo;

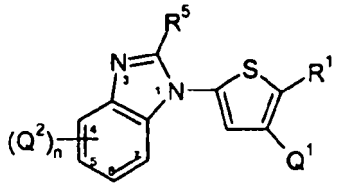
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

que comprende hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI)



V VI

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula (1):



en la que:

R^1, Q^1, R^5, son como se han definido en la reivindicación 1 y

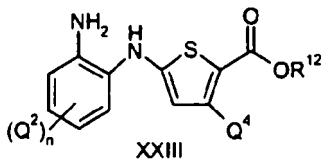
n es 1, 2 ó 3;

cada Q^2 es igual o diferente y es independientemente un grupo de fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$

en la que R2, Y^2, R^2 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

comprendiendo dicho procedimiento ciclar un compuesto de fórmula (XXIII):



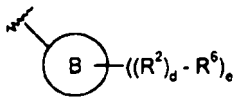
XXIII

en la que:

Q^4 es un grupo de fórmula -O-$(R^2)_c$-R^{3a}, -O-Si(alquilo)$_3$ o -O-$(R^2)_c$-Si(alquil)$_3$;

en la que c es 1; y

R^{3a} es un grupo de fórmula (iii):

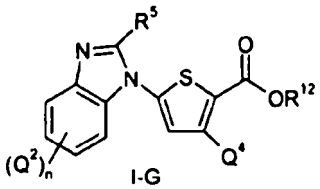


iii

en la que el Anillo B es fenilo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

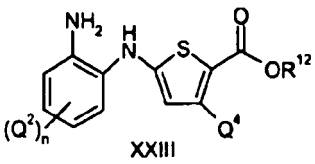
R^{12} es metilo;

para preparar un compuesto de fórmula (I-G):



I-G

5. Un compuesto de fórmula (XXIII):



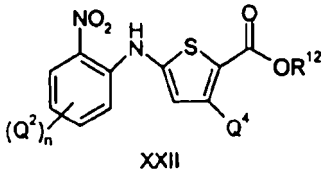
XXIII

en la que

n y Q^2 y Q^4 y R12 son como se han definido en la reivindicación 4,

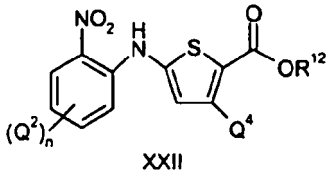
o una sal farmacéuticamente del mismo.

6. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende reducir un compuesto de fórmula (XXII):



XXII

7. Un compuesto de fórmula (XXII):

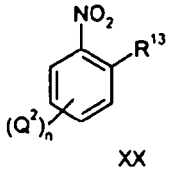


XXII

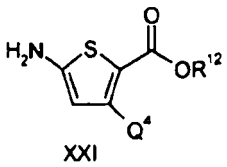
en la que

n, Q^2, Q^4, R^{12} son como se han definido en la reivindicación 4.

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con un compuesto de fórmula (XXI):



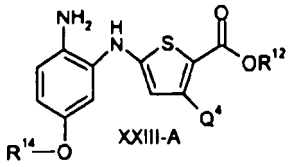
XX



XXI

en las que R^{13} es haluro o es O-triflato.

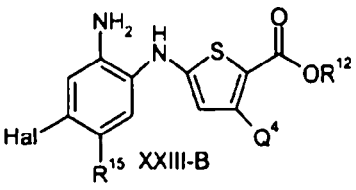
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha etapa de ciclar un compuesto de fórmula (XXIII) comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXIII-A):



XXIII-A

en las que R^{14} es un grupo protector de fenol adecuado.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha etapa de ciclar un compuesto de fórmula (XXIII) comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXIII-B):



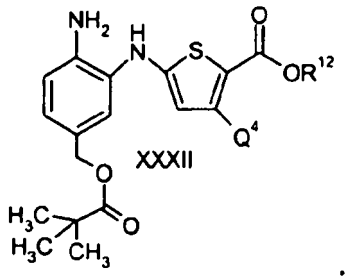
XXIII-B

en la que

Hal es Cl, Br o I; y

R^{15} es H o -O-R^{14}.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha etapa de ciclar un compuesto de fórmula (XXIII) comprende ciclar un compuesto de fórmula (XXXII):



XXXII

.