



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



OK



CSA716482

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09-8297

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES
EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 235/06

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

22-000-003

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008297 - 00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:27:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BROWN, William; JOHNSTONE, Shawn y LABRECQUE, Denis.

Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000720

Fecha: 10/08/07

Publicación Internacional No. WO 2008/018827 A1

Fecha: 14/02/08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 235/06

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/08/06

(31) Número de Solicitud

60/837,249

⑨

Comprobante de Pago No. 09-1,642

Fecha: 8 de Enero de 2009

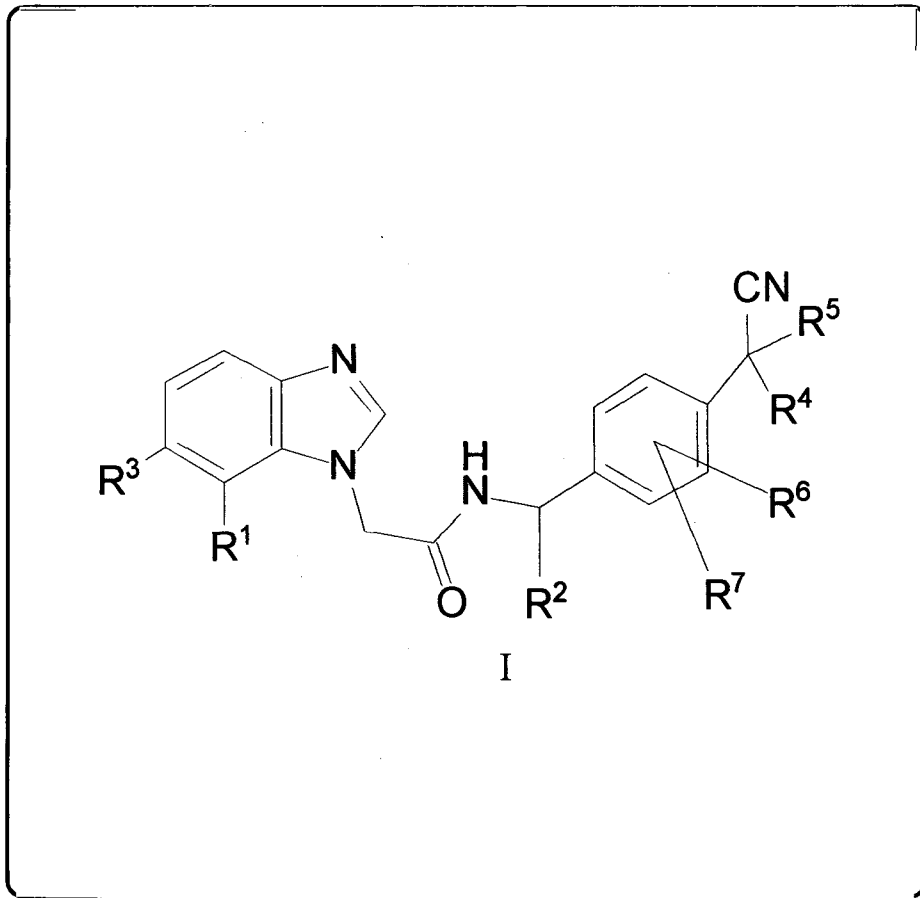
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,642
FECHA : ENERO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008297- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:27:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134715	08/01/2009	13,390,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **Astrazeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

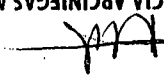
Certificación Notarial

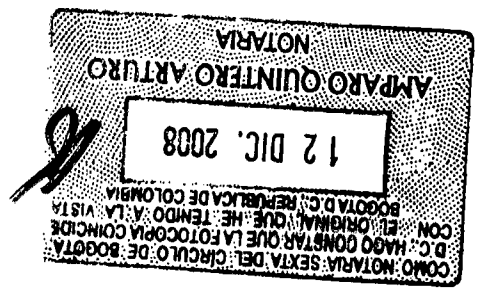
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

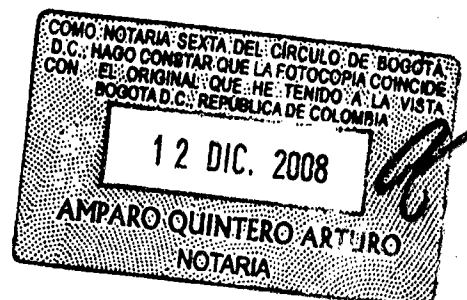
Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniégas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

• 2



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

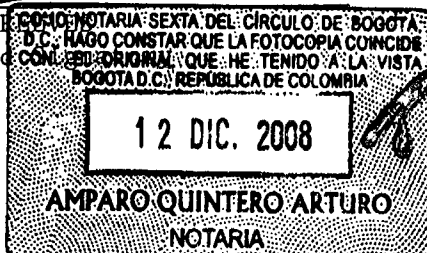
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD
Duly Authorised



46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB,**

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

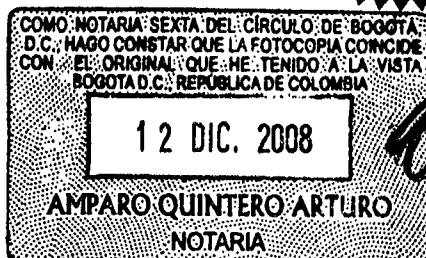
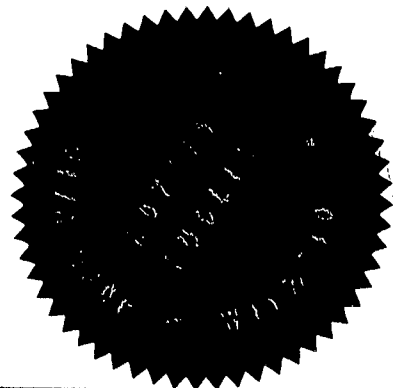
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,**
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND.

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

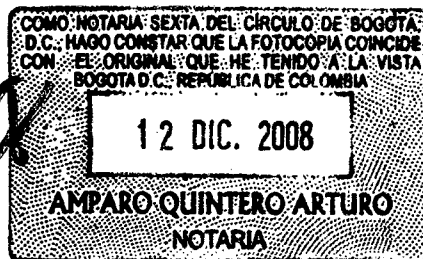
9. Stamp:
timbre:

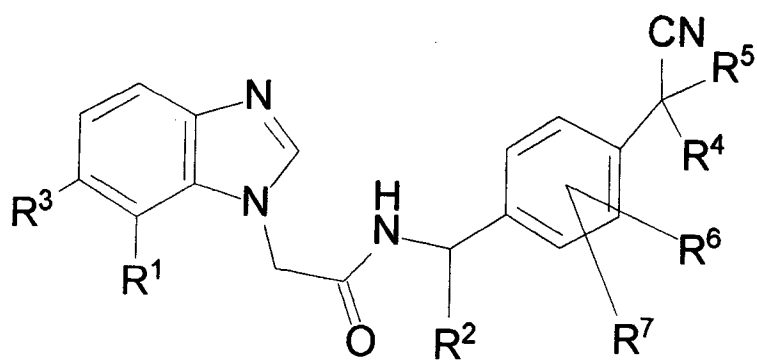
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





I

(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;
(+)-N-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;
(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;
(R)(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;
(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;
(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;
(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

(21) N° de solicitud: . (22) Fecha de solicitud: 29-01-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 235/06

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BROWN, William; JOHNSTONE, Shawn y LABRECQUE, Denis.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/837,249	11-08-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-03-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **14-02-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 10-08-07

N° publicación: **WO 2008/018827 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000720**

(54) Título: **DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 29-01-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 235/06

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BROWN, William; JOHNSTONE, Shawn y LABRECQUE, Denis.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/837,249 11-08-06 US

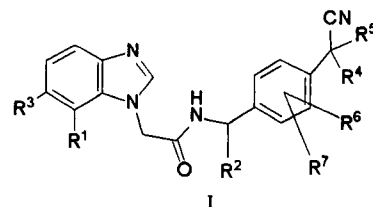
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 10-08-07
No. de solicitud: **PCT/SE2007/000720**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **14-02-08**

No. Publicación: **WO 2008/018827 A1**



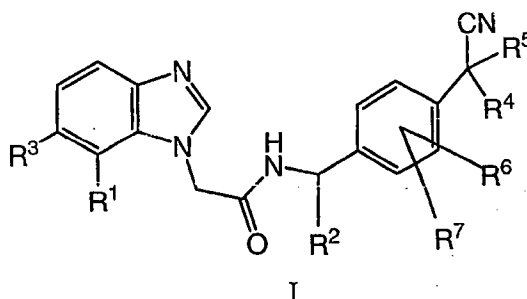
(54) Título:

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de Fórmula I:



en donde:

R¹ es seleccionado a partir de CN, halógeno, C(=O)CH₃;

R² es seleccionado a partir de metil o H;

R³ es seleccionado a partir de H, o halógeno;

R⁴ y R⁵ son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3 - 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros;

R⁶ y R⁷ son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H, halógeno, metil, o etil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el compuesto de Formula I no es

N-[4-(1-ciano-1-metiletil)bencil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-acetamida;

2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil]acetamida;

(+)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-2-(6-cloro-7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;

(+)-N-[1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;

(+)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-N-[1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;

(R)(+)-N-[1-[4-(1-ciano-1-etilpropil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006033620 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 March 2006 (30.03.2006), page 2, line 16 - page 10, line 14, examples 31, 36, 60 --	1-39,61-63
X	WO 2004100865 A2 (ASTRAZENECA AB), 25 November 2004 (25.11.2004), page 2, line 17 - page 10, line 10, examples 79, 97, 101-102, claim 1 --	1-39,61-63
A	WO 0250031 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 27 June 2002 (27.06.2002), whole document --	1-39,61-63

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

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2007

Date of mailing of the international search report

23-10-2007

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/Eö
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000720

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007073303 A2 (ASTRAZENECA AB), 28 June 2007 (28.06.2007), page 40, table 1 - page 42; page 43, table 2 - page 64, claims 1,2,4-5,11,13 -- -----	1-39,61-63

International patent classification (IPC)

C07D 235/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is ZHTWBMWWJR.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000720

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40-60
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40-60 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000720

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the products.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000720

WO	2006033620	A1	30/03/2006	AU	2005285656	A	30/03/2006
				CA	2577818	A	30/03/2006
				EP	1797067	A	20/06/2007
				KR	20070056104	A	31/05/2007
				SE	0402284	D	00/00/0000
WO	2004100865	A2	25/11/2004	AU	2003261053	A	00/00/0000
				AU	2004238177	A	25/11/2004
				BR	PI0410316	A	23/05/2006
				CA	2498151	A	01/04/2004
				CA	2525628	A	25/11/2004
				CN	1784387	A	07/06/2006
				EP	1543094	A	22/06/2005
				EP	1626964	A	22/02/2006
				IS	8180	A	14/12/2005
				JP	2006528971	T	28/12/2006
				KR	20060009936	A	01/02/2006
				MX	PA05012247	A	10/02/2006
				NO	20055977	A	16/02/2006
				RU	2005136529	A	10/06/2006
				SE	0301446	D	00/00/0000
				SE	0400043	D	00/00/0000
				US	20060059768	A	23/03/2006
				US	20060287377	A	21/12/2006
WO	0250031	A1	27/06/2002	AT	353875	T	15/03/2007
				AU	1728602	A	01/07/2002
				DE	60126652	D	00/00/0000
				EP	1343757	A,B	17/09/2003
				GB	0031315	D	00/00/0000
				JP	2004517098	T	10/06/2004
WO	2007073303	A2	28/06/2007	NONE			

11

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 February 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/018827 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 235/06 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000720

(22) International Filing Date: 10 August 2007 (10.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/837,249 11 August 2006 (11.08.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). JOHNSTONE, Shawn [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). LABRECQUE, Denis

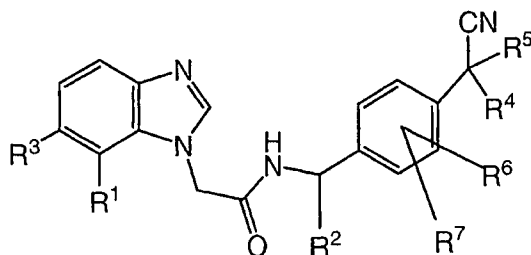
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL IN TREATMENT OF VALLINOID RECEPTOR TRPV1 RELATED DISORDERS



I

(57) Abstract: The claimed invention provides benzimidazole derivatives antagonists of VR1, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The compounds of Formula I may be used in the treatment of osteoarthritis, chronic tendinitis, pelvic pain and peripheral neuropathy, gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome and overactive bladder. Formula I

WO 2008/018827 A1

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-26-050
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

ASTRAZENECA

WIPO – Organización Mundial de Propiedad Intelectual
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Suiza

12 de enero de 2009
Nuestra Ref
102290-1 WO

POR FAX – ORIGINAL POR CORREO

Re: Corrección del título en la Solicitud Internacional PCT/SE2007/000720

Estimados Señores:

Favor corregir el título en la solicitud internacional No. PCT/SE2007/000720
radicada el 10 de agosto de 2007 como:

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE DE TRPV₁

Cordialmente,

AstraZeneca AB

Global Intellectual Property

(firma: ilegible)

Kerstin Andersson

Administrador Servicios IP, Formalidades

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de julio de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

WIPO - World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

12 January 2009

Our Ref
102290-1 WO

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

Re: Correction of title in International Application PCT/SE2007/000720

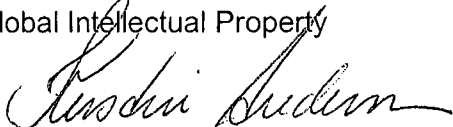
Dear Sirs,

Please correct the title in International application No. PCT/SE2007/000720 filed on 10 August 2007 into:

**BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES USEFUL IN TREATMENT OF VALLINOID
RECEPTOR TRPV₁ RELATED DISORDERS**

Yours faithfully,

AstraZeneca AB
Global Intellectual Property

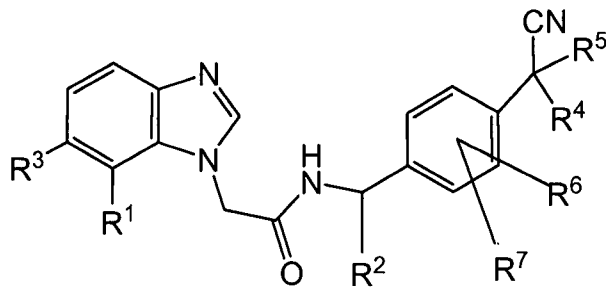


Kerstin Andersson
IP Services Administrator, Formalities

**DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE
LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE
TRPV1**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Aquí se proporcionan los compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



que son útiles en el tratamiento de dolor.

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL RECEPTOR VANILOIDE TRPV1

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con procesos para la preparación de dichos compuestos y con nuevos intermediarios empleados en la preparación de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sensación de dolor en los mamíferos es debida a la activación de los terminales periféricos de una población especializada de neuronas sensoriales conocidas como nociceptores. La capsaicina, el ingrediente activo en los pimientos picantes, produce la activación sostenida de los nociceptores y también produce una sensación de dolor dependiente de la dosis en humanos. La clonación del receptor vaniloide 1 (VR1 o TRPV1) demostró que el VR1 es el objetivo molecular para la capsaicina y sus análogos. (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., y otros. *Nature* (1997) v.389 p 816 - 824). Los estudios funcionales que emplean el VR1 indican que este también es activado por el calor nocivo, la acidificación de tejidos y otros mediadores inflamatorios (Tominaga, M., Caterina, M.J. y otros. *Neuron* (1998) v.21, p.531 - 543). La expresión del VR1 también es regulada después del daño al nervio periférico del tipo que conduce al dolor neuropático. Estas propiedades del VR1 lo hacen un objetivo altamente relevante para el dolor y para las enfermedades que involucran inflamación. Mientras que los agonistas del receptor VR1 pueden actuar como analgésicos a través de la destrucción de los nociceptores, el uso de agonistas, tales como la capsaicina y sus análogos, es limitado debido a su acritud, neurotoxicidad, e inducción de hipotermia. En vez de ello, los agentes que bloquean la actividad del VR1 deberían demostrar ser más útiles. Los antagonistas mantendrían las propiedades analgésicas, pero evitarían los efectos laterales de acritud y neurotoxicidad.

Se cree que los compuestos con actividad inhibidora del VR1 son de uso potencial para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tales como el dolor, especialmente aquel de origen inflamatorio o traumático tales como artritis, isquemia, cáncer, fibromialgia, dolor en la parte baja de la espalda y dolor post operatorio (Walker y otros. J Pharmacol Exp Ther. (2003) Enero; 304(1): 56 - 62). Además de esto, dolores viscerales tales como dolor pélvico crónico, cistitis, síndrome del intestino irritable (IBS), pancreatitis y similares, al igual que dolor neuropático tal como la ciática, neuropatía diabética, neuropatía del VIH, esclerosis múltiple, y similares (Walker y otros *ibid*, Rashid y otros J Pharmacol Exp Ther. (2003) Mar; 304(3): 940 - 8), son estados potenciales de dolor que podrían ser tratados con la inhibición del VR1. También se cree que estos compuestos son potencialmente útiles para trastornos inflamatorios como el asma, la tos, y la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (Hwang y Oh. Curr Opin Pharmacol (2002) Jun;2(3): 235 - 42). Los compuestos con actividad bloqueadora del VR1 también son útiles para la comezón y enfermedades de la piel tales como la psoriasis y para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), emesis, cáncer, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva (Yiangou y otros BJU Int (2001) Jun; 87(9): 774 - 9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110 - 21). Los inhibidores del VR1 también son de uso potencial para el tratamiento y/o profilaxis de los efectos de la exposición a los activadores del VR1 como la capsaicina o el gas lacrimógeno, ácidos o calor (Szallasi *ibid*).

Un uso potencial adicional se relaciona con el tratamiento de la tolerancia a los activadores del VR1. Los inhibidores del VR1 también pueden ser útiles en el tratamiento de la cistitis intersticial y el dolor relacionado con la cistitis intersticial.

La WO2004/100865 revela compuestos que exhiben actividad inhibidora en el receptor vaniloide 1 (VR1).

DEFINICIONES:

Si son empleados aquí, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "(+,-)" debe significar la mezcla racémica de dicho compuesto.

El término "alquilo" empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a radicales hidrocarbilo de cadena recta o ramificada que comprenden de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "alquilen" empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a radicales bivalentes de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprenden de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono, el cual sirve para enlazar dos estructuras juntas.

El término "alqueno" empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a un radical monovalente de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono – carbono y que comprende al menos 2 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "alquino" empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a un radical monovalente de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono – carbono y que comprende al menos 1 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "amina" o "amino" hace referencia a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' son seleccionados, de forma independiente, a partir de hidrógeno o un radical hidrocarbilo.

El término "aromático" hace referencia a radicales hidrocarbilo que tienen uno o más anillos de carbono poli-insaturados que tienen carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprenden de 6 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término "aril" empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a un radical hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poli-insaturados que tienen carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, en donde el radical se encuentra localizado en un carbono del anillo aromático.

El término "cicloalquil", empleado solo o como un sufijo o prefijo, hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente que contiene un anillo que comprende al menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "heterocicloalquil" hace referencia a un cicloalquil saturado o insaturado en el cual al menos un carbono del anillo (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) son reemplazados de forma independiente con al menos un heteroátomo seleccionado a partir de O y N. Tales cicloalquiles incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como morfolinil, piperidinil, piperazinil, y pirrolidinil.

El término "halo" o "halógeno" hace referencia a radicales flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "mitad heterocíclica" hace referencia a radicales monovalentes o bivalentes que contienen un anillo que tienen uno o más heteroátomos, seleccionados, de forma independiente, a partir de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo y que comprende al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en los anillos, preferiblemente anillos de 5 y 6 miembros. Las mitades heterocíclicas pueden ser saturadas o insaturadas, conteniendo uno o más enlaces dobles, y las mitades heterocíclicas pueden contener más de un anillo.

El término "heteroaril" hace referencia a radicales heterocíclicos monovalentes y bivalentes que tienen carácter aromático.

Las mitades heterocíclicas incluyen, por ejemplo, mitades monocíclicas tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, tiofeno, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7- dihidro-1,3-dioxepin, y óxido de hexametileno. Además, las mitades heterocíclicas incluyen anillos heteroaril tales como: piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, furil, pirrolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, isotiazolil, isoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, y 1,3,4 oxadiazolil. Adicionalmente, las mitades heterocíclicas abarcan mitades policíclicas tales como: indol, indolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, las mitades heterocíclicas incluyen mitades heterocíclicas policíclicas en donde la fusión de anillos entre dos o más anillos comprende más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos en común a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos con puentes incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7- oxabicyclo[2.2.1]heptano.

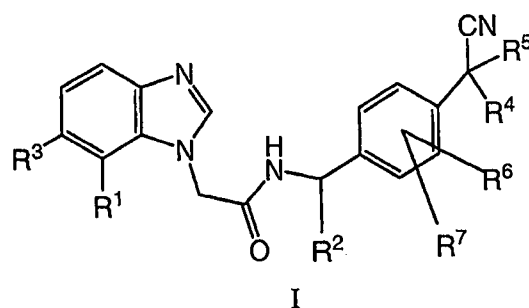
El término "hidrocarbilo" hace referencia a cualquier estructura que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término "mamífero" incluye cualquiera de diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mammalia, incluyendo pero sin limitarse a los humanos, generalmente caracterizados por un cubrimiento de pelo sobre la piel.

El término "paciente" hace referencia a aquel que recibe atención, cuidado o tratamiento médico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I:



en donde:

R^1 es seleccionado a partir de CN, halógeno, $C(=O)CH_3$;

R^2 es seleccionado a partir de metil o H;

R^3 es seleccionado a partir de H, o halógeno;

R^4 y R^5 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3 - 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros;

R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H, halógeno, metil, o etil; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en donde el compuesto de Formula I no es

N-[4-(1-ciano-1-metiletil)bencil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-acetamida;

2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es seleccionado a partir de cloro o flúor.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es seleccionado,

de forma independiente, a partir de cloro o flúor, y R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor y R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor y R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, y R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor y R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, y R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, y R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están

unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de flúor o cloro.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor y R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor y R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, y R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil y R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil, y R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil, y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^3 es seleccionado a partir

de cloro o flúor, R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil, y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros, y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros, y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor, R^3 es seleccionado a partir de cloro o flúor, R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros, y R^6 y R^7 son cada uno H.

Una realización de la invención es un compuesto seleccionado a partir de:

(S)(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(*S*)(-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil] acetamida;

(-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-) *N*-{1-[4-(4-cianotetraidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(6,7-Difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(*S*)(-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención es un compuesto seleccionado a partir de:

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-) *N*-{1-[4-(4-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

(+,-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(7,6-Difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil] acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización de la invención es el compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención es el compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de trastornos por dolor nociceptivo crónico en un mamífero.

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la osteoartritis.

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la tendinitis crónica.

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del dolor pélvico.

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la neuropatía periférica (principalmente PHN).

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD),

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de Síndrome del intestino irritable (IBS).

Una realización de la invención es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-(1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-(1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil)-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad

efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)

(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S) (-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil} acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S) (-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S) (-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil} acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S) (-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-

ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es un método para tratar la vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente entendidas por aquellos versados en la materia con la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que son, por razones de claridad, descritas anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, también pueden

ser combinadas para formar una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también pueden ser combinadas para formar sub-combinaciones de las mismas.

Algunos compuestos de la invención tienen un centro quiral. Tales formas pueden ser fraccionadas por medio de cromatografía quiral y los compuestos fraccionados que son dextrorrotatorios tienen mayor actividad antagonista que los levorotatorios. Sin querer atarse a ninguna teoría, se cree comúnmente que los isómeros (+) son los enantiómeros (R) y los isómeros (-) son los enantiómeros (S). Por consiguiente, aunque los compuestos dextrorrotatorios, (D) o (+) o (R), y levorotatorios, (L) o (-) o (S), son compuestos de la invención, los compuestos particulares de la invención son los compuestos levorotatorios, (S) o (-).

El signo de la rotación reivindicada es observado para la longitud de onda del sodio, medida a 22 °C (295 °K) en una forma estándar en solventes y concentraciones en donde las asociaciones intermoleculares no se sospecha que ocurran.

Recientemente, el (-)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo quiral, obtenido por medio del fraccionamiento de la mezcla racémica correspondiente, fue confirmado que era de la configuración (S). Esta amina (-) también se confirmó que era el material quiral de partida que conduce a los compuestos activos (-) finales reivindicados en la solicitud. Dado que no se observó que ocurriera la inversión del centro estereogenico quiral de la amina bajo la reacción de acoplamiento, se considera que la configuración de los compuestos activos (-) finales (obtenidos con esta amina quiral particular) son también de configuración (S).

Para los compuestos quirales activos (-) finales preparados empleando aminas bencílicas diferentes pero similares, descritas anteriormente, se sospecha en gran medida que el centro quiral es de la misma configuración (S), aunque sin embargo, podrían haber excepciones a esta reivindicación general.

Se llevaron a cabo análisis para verificar la estructura quiral del 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo. Los resultados a partir de los análisis de infrarrojo de dicroísmo circular vibracional (VCD) combinados con cálculos teóricos funcionales de mecánica y densidad molecular de espectros VCD predichos fueron consistentes con las configuraciones propuestas.

Los compuestos particulares descritos aquí ilustran, pero no limitan la invención. Otros compuestos dentro del alcance de la invención serán evidentes para aquellos versados en la materia al contemplar los procesos, métodos y compuestos aquí descritos.

Los compuestos que aquí se proporcionan son útiles en la forma de una base libre, pero también pueden ser proporcionados en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y/o en la forma de un hidrato farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula I, incluye aquellos derivados a partir de ácidos minerales tales como por ejemplo: ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso, y ácido fosforoso. Una sal farmacéuticamente aceptable también puede ser desarrollada con ácidos orgánicos incluyendo ácidos mono y dicarboxilatos alifáticos y aromáticos.

Otra sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de la presente invención incluye por ejemplo sulfato, piro sulfato, bisulfato, bisulfito, nitrato, y fosfato.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por medio de procesos conocidos en las técnicas químicas para la producción de compuestos estructuralmente análogos. Por consiguiente, los compuestos de esta invención pueden ser preparados por medio del empleo de procedimientos conocidos en la literatura partiendo de compuestos conocidos o de intermediarios fácilmente preparados.

Aquí se proporcionan métodos sintéticos para la preparación de compuestos precursores o se emplean en aspectos de práctica de la presente invención.

Aquellos versados en la materia apreciarán que ciertos compuestos de la presente invención contienen, por ejemplo, carbono substituido de forma asimétrica, y por consiguiente, pueden existir en, y ser aislados en, formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo, por lo tanto, se entenderá que la presente invención abarca formas racémicas, ópticamente activas, polimórficas o estereoisoméricas, o mezclas de las mismas, formas que poseen propiedades útiles en el tratamiento de los trastornos establecidos más adelante. La preparación de las formas ópticamente activas es bien conocida en la técnica (por ejemplo por medio de resolución de las formas

racémicas por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral, o por separación cromatográfica empleando una fase estacionaria quiral.)

Los compuestos de Fórmula I son antagonistas del VR-1. Los compuestos de Fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser usadas en un método para el tratamiento del dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor nociceptivo agudo, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico. El tratamiento de tales trastornos comprende administrar a un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, con necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Además se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de osteoartritis, tendinitis crónica, dolor pélvico y neuropatía periférica (principalmente PHN), enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), y vejiga hiperactiva.

Además se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tal como el dolor en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que sufre de dicho trastorno.

La invención proporciona además una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de los trastornos anteriormente descritos que comprende administrar a un animal de sangre caliente que tenga tal trastorno una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Al menos un compuesto aquí descrito demuestra actividad antagonista para el VR1 en un ensayo aquí descrito, de más de alrededor de 1 μ M. Se encontró que compuestos seleccionados de la presente invención son antagonistas activos con actividad de menos de alrededor de 100 nM.

Los compuestos aquí descritos pueden ser proporcionados o entregados en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo en una tableta, pastilla, cápsula dura y blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión y suspensión. Los compuestos también pueden ser proporcionados para administración tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, gel, aerosol, o soluciones acuosas, soluciones oleosas, emulsiones o suspensiones. Los compuestos aquí descritos también pueden ser proporcionados en una forma adecuada para administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales, o polvo seco. Las composiciones también pueden ser administradas a la vagina o el recto en la forma de un supositorio. Los compuestos aquí descritos también pueden ser administrados de forma parenteral, por ejemplo por medio de inyección o infusión intravenosa, intravesicular, subcutánea, o intramuscular. Los compuestos pueden ser administrados por medio de insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido). Los compuestos también pueden ser administrados de forma transdérmica o sublingual.

Los compuestos de la invención pueden, por consiguiente, ser obtenidos por medio de procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones que se pretenden para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo que es combinada con uno o más excipientes para producir una forma sencilla de dosificación necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y de la ruta particular de administración. El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I, variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las condiciones, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina. Diversos ensayos y pruebas *in vivo* son conocidos para determinar la utilidad de los compuestos en los trastornos anotados anteriormente y específicamente como antagonistas de los receptores VR-1.

Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de Fórmula I es

administrada de forma concomitante, simultánea, secuencial o separada, con otro compuesto o compuestos seleccionados a partir de los siguientes:

(i) terapias para el dolor neuropático que incluyen por ejemplo gabapentina, lidoderm, pregabalina y equivalentes incluyendo pero sin limitarse a una sal farmacéuticamente aceptable e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) del mismo.

(ii) terapias para el dolor nociceptivo incluyendo por ejemplo celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes incluyendo pero sin limitarse a una sal farmacéuticamente aceptable e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos del mismo.

(iii) terapias para la incontinencia urinaria incluyendo por ejemplo darifenacina, flavoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tispium, tolterodina y equivalentes incluyendo pero sin limitarse a una sal farmacéuticamente aceptable e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos del mismo.

Tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis aquí descrito y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los rangos de dosis aprobados y/o la dosificación descrita en la publicación de referencia.

Métodos de Preparación

Otro aspecto de la presente invención proporciona procesos para preparar los compuestos de Fórmula I o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos, se entenderá que, en donde sea apropiado, se adicionarán grupos protectores adecuados, y posteriormente serán removidos de, los diversos reactantes e intermediarios en una forma que será fácilmente entendida por una persona versada en la materia de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para emplear tales grupos protectores al igual que ejemplos de grupos protectores adecuados son descritos, por ejemplo, en "Protective

Groups in Organic Synthesis" (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Las referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry" (Química Orgánica Avanzada), Marzo, 4ª ed. McGraw Hill (1992) u, "Organic Synthesis" (Síntesis Orgánica), Smith, McGraw Hill, (1994). Para ejemplos representativos de la química heterocíclica ver por ejemplo "Heterocyclic Chemistry" (Química Heterocíclica), J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3ª ed. Chapman y Hall (1995), p. 189-224 y "Heterocyclic Chemistry" (Química Heterocíclica), T. L. Gilchrist, 2ª ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282.

El término "temperatura del cuarto" y "temperatura ambiente" significará, a menos que se especifique de otra manera, una temperatura entre 16 y 25 °C (289,15 y 298,15 °K).

Abreviaturas

DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
KHMDS	hexametildisilazano de potasio
CL	cromatografía líquida
tiempo de ret.	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
DMF	dimetilformamida
TMEDA	tetrametiletilendiamina
EtOAc	acetato de etilo
DEA	dietilamina
DMSO	dimetil sulfóxido
Min.	minuto
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
MPLC	cromatografía líquida de media presión
MTBE	éter metil terc-butílico

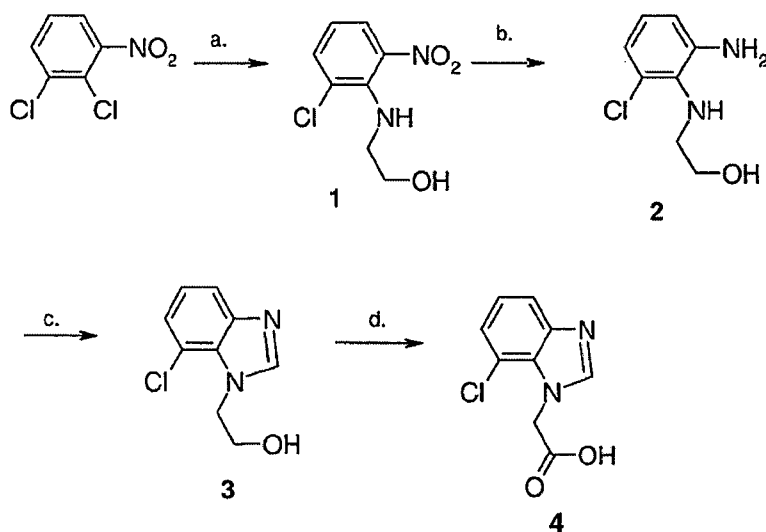
tlc	cromatografía de capa delgada
MeCN	Acetonitrilo
fbr	frasco de base redonda
EM	espectroscopia de masas de baja resolución
HRMS	espectroscopia de masas de alta resolución
[M+H]	ión molecular + un protón
DIPEA	diisopropiletilamina
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd-C	paladio sobre carbón
EtOH	etanol
MeOH	metanol
t-BuOK	terc-butóxido de potasio
STP	presión estándar de temperatura
CCD	dispositivo de carga acoplada

Procedimientos experimentales:

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o descritos en la literatura. Los espectros RMN H^1 son registrados en un Variant a 400 MHz. Los espectros de masas son registrados en (CL-EM; LC:Agilent 1100, Waters ESI-EM, columna Fenomenex Synergi Polar (4 u) 30 x 2 mm, velocidad de flujo; 1.75 mL/min, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05%) B = MECN (TFA al 0.05%), Gradiente: 5 - 95%, Tiempo del gradiente: 2.25 min.). Los compuestos finales son analizados sobre CL-EM Agilent 1100 (EM: Agilent APPI-MSD, Velocidad de flujo: 3.5 mL/min, Columna: Zorbax SB (1.8 u) 4.6 x 30 mm, Temperatura de la Columna: 70°C (343,15 °K), Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05%) B = MECN (TFA al 0.05%), Gradiente: 5 - 95%, Tiempo del gradiente: 4.5 min.). Los enantiómeros de cada producto pueden ser separados empleando columnas Chiralcel OD o AD, de Chiral Technologies inc.

Los productos finales son nombrados al convertir el dibujo racémico de la molécula al nombre IUPAC por medio del uso del programa de computador ACD lab. La caracterización enantiomérica en frente de cada nombre [(+), (-), (+,-), R, S] es adicionada dependiendo de lo que se conoce acerca del compuesto en el momento.

Esquema 1: síntesis del ácido (7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)acético



Etapa a) intermediario 1

Síntesis de 2-[(2-cloro-6-nitrofenil)amino]etanol

2,3-dicloronitroanilina (300 g, 1.56 mol) es mezclada con etanol (600 mL) y etanolamina (282 mL, 4.68 mol). La mezcla es calentada a reflujo por 20 horas luego enfriada y concentrada al vacío. Para eliminar la sal clorhidrato de etanolamina, el producto crudo es disuelto con 3.5 litros de AcOEt y 1 L de agua. La fase acuosa es descartada y la fase orgánica es lavada dos veces con 700 mL de agua y con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la solución es filtrada y evaporada al vacío para dar el producto deseado (336 g, 99%) como un aceite naranja.

Etapa b) intermediario 2

Síntesis de 2-[(2-cloro-6-aminofenil)amino]etanol

A una solución de 2-[(2-cloro-6-nitrofenil)amino]etanol (120 g, 0.554 mol) en metanol (1.5 L) a 60 °C (333,15 °K) se adiciona una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (85%, 318 g, 1.55 mol) en agua (1.12 L) durante 20 min. La suspensión obtenida es agitada a 60 °C (333,15 °K) por 20 minutos adicionales. A la mezcla descolorizada se le permite enfriarse y es concentrada al vacío. En

un baño de hielo, 800 mL de solución de NaOH 1.5 M son adicionados y la mezcla es extraída tres veces con 500 mL de AcOEt. La fase orgánica es lavada con salmuera y secada sobre sulfato de magnesio. Los solventes son evaporados para dar el producto deseado (72.4 g, 70%).

Etapa c) intermediario 3

Síntesis de 2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)etanol

El 2-[(2-cloro-6-aminofenil)amino]etanol (72.4 g, 0.388 mol), es disuelto en ácido fórmico (350 mL) y agitado bajo reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción es concentrada a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido oscuro, luego 500 mL de HCl 2N son adicionados al residuo y la mezcla es calentada bajo reflujo por 30 min. La solución es enfriada sobre hielo y solución de NaOH al 50% es adicionada hasta que es alcalina y la suspensión obtenida es filtrada al vacío y el sólido resultante es secado para dar el producto deseado (70.8 g 93%)

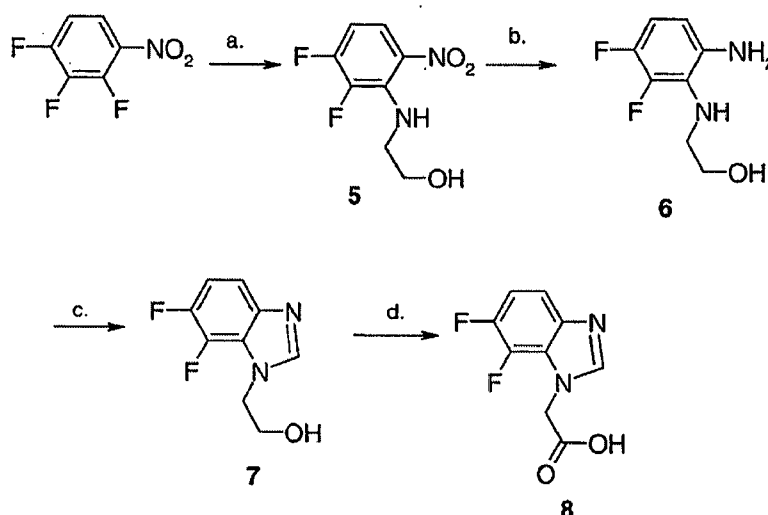
Etapa d) intermediario 4

Síntesis del ácido 2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)acético

2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)etanol (50 g, 0.254 mol) es disuelto en 1 L de acetonitrilo y solución amortiguadora de fosfato de sodio (750 mL pH 6.7) y la mezcla es calentada a 40 °C (313,15 °K), TEMPO (2.9 g 18.5 mmol) es adicionado seguido por NaClO₂ sólido (119 g, 85%, 1.06 mol) durante 3 horas. La solución de NaOCl (1.65 M, 40 mL) es adicionada, de forma simultánea, hasta que la mezcla de reacción se torna café oscuro. La mezcla es dejada en agitación por 16 horas a 45 °C (318,15 °K). El exceso de agente oxidante es apagado (en un baño de hielo) con Na₂SO₃ sólido (100 g) el cual es adicionado hasta decoloración completa de la mezcla de reacción. En esta etapa se forma un precipitado. Este sólido, el cual contiene ácido 2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)acético y un producto mineral, es filtrado y disuelto en 500 mL de agua. La solución resultante es luego acidificada a pH 2 con HCl 6N. El precipitado es filtrado y lavado con agua para dar 3.76 g del producto deseado. La fase acuosa de la mezcla de reacción es acidificada con HCl 6N a pH 2 y el sólido que se forma es

filtrado y lavado con agua para dar 41.83 g del producto deseado. La solución de acetonitrilo que viene de la fase orgánica es concentrada para dar una suspensión del producto crudo en agua, la cual es purificada al disolverla con solución de NaOH al 50%. La solución acuosa es luego lavada con AcOEt y precipitada con HCl 6N a pH 6 para dar 1.76 g del producto deseado para un total de 47.35 g (88 %) del producto deseado.

Esquema 2: síntesis del ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético



Esquema 2: síntesis del ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.

Etapa a) intermediario 5

Síntesis de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol

Una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzeno (5.0 g, 28.2 mmol) y etanolamina (1.72 g, 28.2 mmol) en 100 mL de etanol es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto luego a 70 °C (343,15 °K) por 5 horas. La reacción es concentrada a sequedad y purificada por medio de cromatografía rápida en gel de sílica empleando un gradiente de 80/20 a 20/80 heptano/acetato de etilo proporcionando un sólido de color naranja. Rendimiento (3.8 g, 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.67 (t, $J=5.08$

Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 2 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 6.51 (ddd, $J=9.77$, 8.59, 7.03 Hz, 1 H) 8.02 (ddd, $J=9.77$, 5.66, 2.34 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H)

Etapa b) intermediario 6

Síntesis de 2-[(6-amino-2,3-difluorofenil)amino]etanol

A una solución de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (3.8 g, 17.4 mmol) en 70 mL de acetato de etilo y 30 mL de etanol se adiciona Pd/C al 10 % (380 mg). La reacción es agitada bajo 50 PSI (344737,95 Pa) de hidrógeno por 3 horas. La presión es ajustada de forma periódica a 50 PSI (344737,95 Pa). La reacción es filtrada a través de celita, enjuagada con etanol y concentrada. El material resultante es empleado sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.17 - 3.27 (m, 2 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 6.38 (ddd, $J=8.89$, 4.69, 2.05 Hz, 1 H) 6.61 - 6.70 (m, 1 H)

Etapa c) intermediario 7

Síntesis de 2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol

Una solución de 2-[(6-amino-2,3-difluorofenil)amino]etanol en 100 mL de ácido fórmico es calentada a 100 °C (373,15 °K) por 2 horas. La reacción es concentrada a sequedad, recogida en 100 mL de NH_3 2 N en etanol y agitada por 2.5 horas. La reacción es concentrada y recogida en acetato de etilo. El precipitado resultante es recolectado por filtración y enjuagado con acetato de etilo frío. El agua madre es concentrada y purificada por medio de cromatografía rápida en gel de sílica empleando acetato de etilo/heptano. El rendimiento combinado es 3.2 g o 93 % para las dos etapas basado en 3.8 g de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol.

Etapa c) intermediario 8

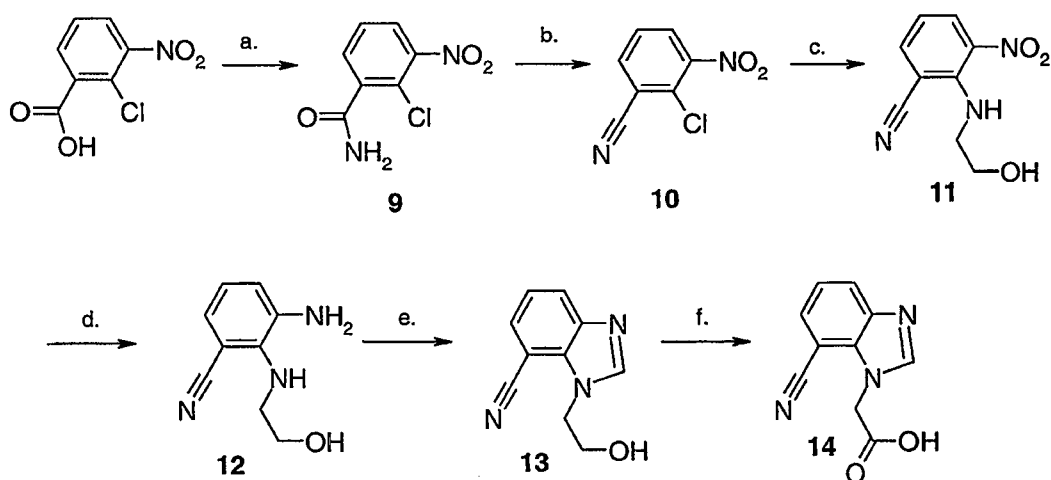
Síntesis del ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.

2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol (2.96 g, 15 mmol) es recogido en 75 mL de MeCN y solución amortiguadora de fosfato de sodio (56 mL, 0.67

M, pH 6.8) y la mezcla es calentada a 42 °C (315,15 °K). TEMPO (165 mg, 1.05 mol) es adicionado seguido por la adición simultánea gota a gota de una solución de NaClO₂ (3.38 g, 80 % puro, 30 mmol en 15 mL de agua) y una solución de blanqueador (350 µL de NaOCl al 6 % en 7.5 mL de agua) durante 1.5 horas. Después de 48 horas, las mismas cantidades de NaClO₂ y blanqueador son adicionadas. Después de 24 horas adicionales, se agrega TEMPO (165 mg, 1.05 mol) y la reacción es agitada por 72 horas. A la reacción oscurecida se le permite enfriar a la temperatura del cuarto seguido por la adición gota a gota de 30 mL de una solución saturada de Na₂SO₃ (exotérmica). La reacción llega a ser casi incolora. Empleando NaOH 2 N, el pH es elevado a 9.2 y la reacción es extraída 4 veces con acetato de etilo. El pH es luego reducido a 3.8 con HCl 2 N y a la solución se le permite reposar por 48 horas. 1.98 gramos de material blanco cristalino es recuperado. El agua madre es reducida a la mitad del volumen y se le permitió reposar. Unos 260 mg adicionales son recolectados. (Rendimiento combinado 2.23 g, 70 %)

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.19 (s, 2 H) 7.25 (ddd, *J*=11.62, 8.89, 7.62 Hz, 1 H) 7.49 (ddd, *J*=8.94, 3.86, 1.07 Hz, 1 H) 8.13 - 8.28 (m, 1 H) 13.38 (s, 1 H)

Esquema 3: síntesis del ácido (7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acético



Etapa a) intermediario 9

Síntesis de 2-cloro-3-nitrobenzamida

Ácido 2-Cloro-3-nitrobenzoico (100 g, 0.496 g) es calentado a reflujo en cloruro de tionilo limpio por 2.5 horas con agitación (un gas se desprende). Después de enfriar, el cloruro de tionilo es evaporado a sequedad. El sólido resultante es disuelto en 150 mL de diclorometano, enfriado en un baño de hielo y se agregan 400 mL de hidróxido de amonio al 28 % durante 1 hora (la reacción es exotérmica). Luego 100 mL de agua son entonces adicionados para facilitar la precipitación. El precipitado formado es filtrado, lavado con agua y secado por 16 horas sobre P_2O_5 al vacío para dar el producto deseado (83.2 g, 83%) como un sólido harinoso de color amarillo pálido.

RMN H^1 (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.61 (t, $J=7.93$ Hz, 1H) 7.72 (dd, $J=7.63, 1.47$ Hz, 1H) 8.04 (dd, $J=7.94, 1.47$ Hz, 1H)

Etapas b) intermediario 10

Síntesis de 2-cloro-3-nitrobenzonitrilo

2-cloro-3-nitrobenzamida (83 g, 0.413 mol, bien secada) es adicionada a la solución en reflujo del agente deshidratante* y esta mezcla es luego dejada a esta temperatura por 4 horas y a temperatura del cuarto por 16 horas. La mezcla es apagada con hielo, 400 mL de agua son adicionados para facilitar la separación de fases y la fase acuosa es descartada. La fase orgánica es lavada con agua y salmuera y luego secada sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución es filtrada y concentrada para dar el producto deseado (74.4g, 99 %).

RMN H^1 (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.76 (t, $J=7.93$ Hz, 1H) 8.27 (dd, $J=7.93, 1.47$ Hz, 1H) 8.36 (dd, $J=8.22, 1.47$ Hz, 1H)

* Preparación de trimetilsilil polifosfato (agente deshidratante):

P_2O_5 (254g ; 1.79 mol) en 1 litro de diclorometano anhidro es puesto en agitación bajo reflujo y se adicionan 330 mL de hexametildisiloxano (1.54 mol) durante 1 hora por medio de un embudo de goteo (la reacción es

exotérmica). La mezcla de reacción es luego dejada en agitación a esta temperatura por 1 hora.

Etapa c) intermediario 11

Síntesis de 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrobenzonitrilo

2-cloro-3-nitrobenzonitrilo (74g, 0.408 mol) es mezclado con etanol (370 mL) y etanolamina (57 mL). La mezcla es agitada por 16 horas a la temperatura del cuarto. Para completar la reacción, la mezcla es puesta en reflujo por 2 horas. Después de enfriar, la mezcla es concentrada al vacío; el producto se precipita como un sólido rojo. Para eliminar la sal clorhidrato de etanolamina, la suspensión es triturada con 500 mL de agua y filtrada al vacío. El sólido es lavado con etanol y éter, luego es secado para dar el producto deseado (75g, 89%).

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.55-3.60 (m, 2H) 3.69-3.74 (m, 2H) 6.75 (dd, $J=7.63, 8.52$ Hz, 2H) 7.90 (dd, $J=7.63, 1.76$ Hz, 2H) 8.27 (dd, $J=8.52, 1.76$ Hz, 1H) 3.35 m, 1H)

Etapa d) intermediario 12

Síntesis del 3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzonitrilo

Metanol (500 mL) y Pd/carbón activado 5% (húmedo, 3.45 g) son adicionados a 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrobenzonitrilo (69 g, 0.333 mol). La suspensión es agitada en un aparato de Parr bajo 20 psi (137.895,14 Pa) de presión de hidrógeno por 1 hora. La mezcla es luego filtrada sobre Celita y evaporada a sequedad para dar el material deseado (62.7 g). Este producto es empleado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (300MHz, MeOD) δ ppm 3.41(t, $J=5.43$ Hz, 2H) 3.70 (t, $J=5.43$ Hz, 2H) 6.75 (t, $J=7.71$ Hz, 1H) 6.87 (dd, $J=7.71, 1.61$ Hz, 1H) 6.92 (dd, $J=7.71, 1.61$ Hz, 1H)

Etapa e) intermediario 13

Síntesis del 1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-carbonitrilo

3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzonitrilo (38 g, crudo), es disuelto en ácido fórmico (150 mL) y agitado bajo reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción es concentrada a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido oscuro. Este sólido es disuelto en 200 mL de metanol con calentamiento y mientras se encuentra aún caliente, se agregan 60 mL de trietilamina y se coloca en reflujo por 1 hora. La mezcla es concentrada al vacío y el precipitado es filtrado y lavado con agua luego es secado para dar el compuesto deseado (27 g, 70% del intermediario 11).

RMN H^1 (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.79 (dt, $J=5.14$ Hz, 2H) 4.51 (t, $J=5.14$ Hz, 2H) 5.04 (t, $J=5.14$ Hz, 1H) 7.34 (dd, $J=7.63$, 0.77 Hz, 1H) 7.74 (dd, $J=7.63$, 0.77 Hz) 8.02 (dd, $J=7.73$, 0.77 Hz) 8.36 (s, 1H)

Etapas f) intermediario 14

Síntesis del ácido (7-ciano-1H-benzimidazol-1-il) acético

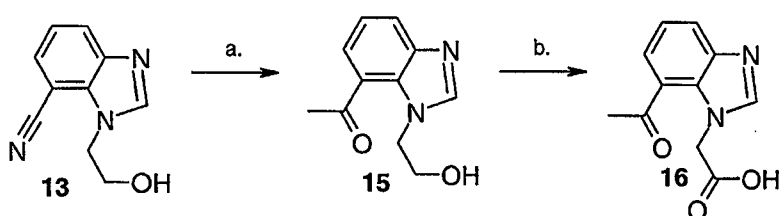
1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-carbonitrilo (61.4 g, 0.328 mol) es disuelto en acetonitrilo (1.2 L) y solución amortiguadora de fosfato de sodio (930 mL, pH 6.8) y la mezcla es calentada a 40 °C (313,15 °K). TEMPO (3.6 g 22.7 mol) es adicionado seguido por $NaClO_2$ sólido (148.3 g 85%, 1.31 mol) durante 3 horas. La solución de $NaOCl$ (1.65 M, 50 mL) es adicionada, de forma simultánea, hasta que la mezcla de reacción se torna café oscuro. La mezcla es dejada en agitación por 16 horas a 45 °C (318,15 °K). El oxidante en exceso es apagado (en un baño de hielo) con Na_2SO_3 sólido el cual es adicionado hasta decoloración completa de la mezcla de reacción.

En esta etapa se forma un precipitado. Este sólido contiene los productos deseados y los productos de sal mineral, este es filtrado y disuelto en 500 mL de agua. La solución resultante es luego acidificada a pH 2 con HCl 6N. El precipitado es filtrado y lavado con agua para dar el producto deseado (12.7 g, 19%). La fase acuosa proveniente de la mezcla de reacción, es acidificada con HCl 6N a pH 2 y el sólido que se forma es filtrado y lavado con agua y secado para dar el producto deseado (43.0 g, 65 %) del producto final. El acetonitrilo proveniente de la fase orgánica es evaporado

para dar una suspensión del producto crudo en agua el cual es purificado al disolverlo con solución de NaOH al 50%, lavando con AcOEt y precipitando con HCl 6N a pH 6 para dar el producto deseado (4.2 g, 6 %), (59.9g, 90 % de rendimientos combinados).

RMN H^1 (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.31 (s, 2H) 7.36 (t, $J=7.78$ Hz, 1H) 7.74 (dd, $J=1.03, 7.78$ Hz, 1H) 8.03 (dd, $J=1.03, 7.78$ Hz, 1H) 8.37(s, 1H)

Esquema 4 : Síntesis del ácido 7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)acético



Etapa a) intermediario 15

Síntesis de 1-[1-(2-Hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-il]etanona.

Una solución de 1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-carbonitrilo (0.29g, 1.5 mmol) en THF seco (6.2 mL) es enfriada to -78°C ($195,15^{\circ}\text{K}$) y se agrega MeLi (5.8 mL, 9.3 mmol) lentamente. Después de la adición, a la mezcla de reacción se le permite calentarse a temperatura ambiente y se mantiene como tal por 30 min. La temperatura es disminuida a -78°C ($195,15^{\circ}\text{K}$) de nuevo y se adicionó agua (4 mL) lentamente. Después de calentarse, la mezcla de reacción es acidificada a pH 4 y calentada a 50°C ($323,15^{\circ}\text{K}$) por 30 min. Los solventes son removidos bajo presión reducida y el residuo es dividido entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso. El extracto orgánico es lavado adicionalmente con agua y salmuera, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado. La purificación es llevada a cabo sobre una columna rápida de sílica empleando acetato de etilo - metanol como el eluyente para dar el producto deseado (0.25 g, 80%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.67 (s, 3 H) 3.51 (q, $J=5.1$ Hz, 2 H) 4.41 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H) 4.77 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.1, 1.0$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H)

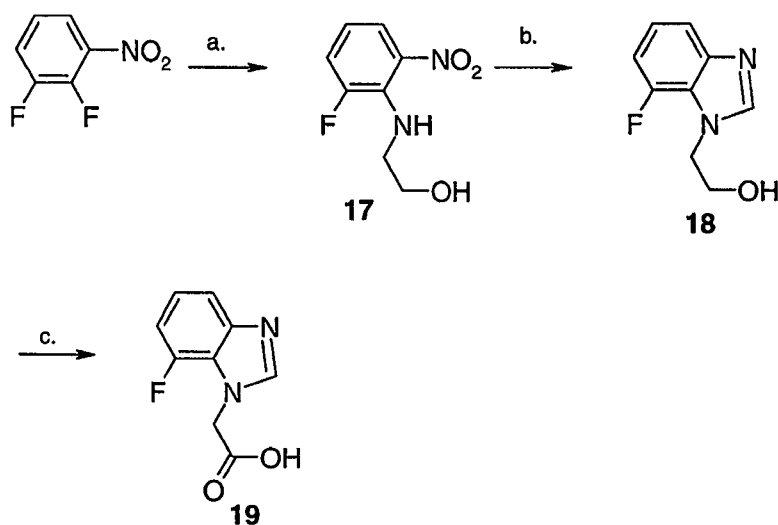
Etapa b) intermediario 16

Síntesis del ácido (7-acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.

1-[1-(2-Hidroxietil)-1*H*-benzimidazol-7-il]etanona (0.30 g, 1.47 mmol) es oxidada al ácido deseado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ácido (7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (etapa f, intermediario 14) para dar el producto deseado (0.24 g, 75%).

RMN ^1H (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 7.46 (t, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, $J=6.84, 6.84$ Hz, 2 H) 8.56 (s, 1 H)

Esquema 5: Síntesis del ácido 7-Fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético



Etapa a) intermediario 17

Síntesis del 2-[(2-fluoro-6-nitrofenil)amino]etanol

2,3-Difluoronitrobenzeno (15 g, 94.3 mmol) es disuelto en 200 mL de etanol. Se adiciona etanolamina (11.4 mL, 188.7 mmol, 2 equiv) y la mezcla es

agitada a la temperatura del cuarto durante la noche (la reacción se termina por TLC). El etanol es evaporado y el residuo resultante es disuelto en acetato de etilo, lavado con agua (para eliminar el exceso de etanolamina), secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y evaporado a sequedad, dando el producto deseado como un aceite de color naranja intenso (18.3 g, 97%). Este material crudo Este material crudo fue empleado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN H^1 (400MHz, CD_3OD) δ 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.69 - 3.76 (m, 2 H) 4.88 (s, 2 H) 6.61 - 6.67 (m, 1 H) 7.27 (ddd, $J=14.16, 7.91, 1.56$ Hz, 1 H) 7.91 (dt, $J=8.69, 1.51$ Hz, 1 H). EM $[M+H]$, calculado: 201, encontrado: 201

Etapa b) intermediario 18

Síntesis del 2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol

2-[(2-fluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (18.3 g, 91.5 mmol) disuelto en 90 mL de ácido fórmico es adicionado a una suspensión de Pd-C 10 % (300 mg) en 10 mL de ácido fórmico. La mezcla es agitada en un aparato de Parr bajo presión atmosférica de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción es filtrada sobre Celita, el solvente es evaporado al vacío y el residuo resultante es disuelto en NH_3 2M en etanol. Esta solución es agitada a la temperatura del cuarto por 1 h (para escindir el aducto del ácido fórmico). Se forma un precipitado. Esta mezcla es evaporada a sequedad y purificada por medio de cromatografía de columna (SiO_2 , DCM/MeOH 10:1 a 5:1), dando el producto deseado como un sólido blanco (10.5 g, 64%) TLC: DCM/MeOH 5:1, $R_f = 0.23$.

RMN H^1 (400MHz, CD_3OD) δ 3.86 - 3.95 (m, 2 H) 4.46 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H) 7.03 (dd, $J=11.72, 8.01$ Hz, 1 H) 7.21 (td, $J=8.11, 4.88$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H). EM $[M+H]$, calculado: 181, encontrado: 181.

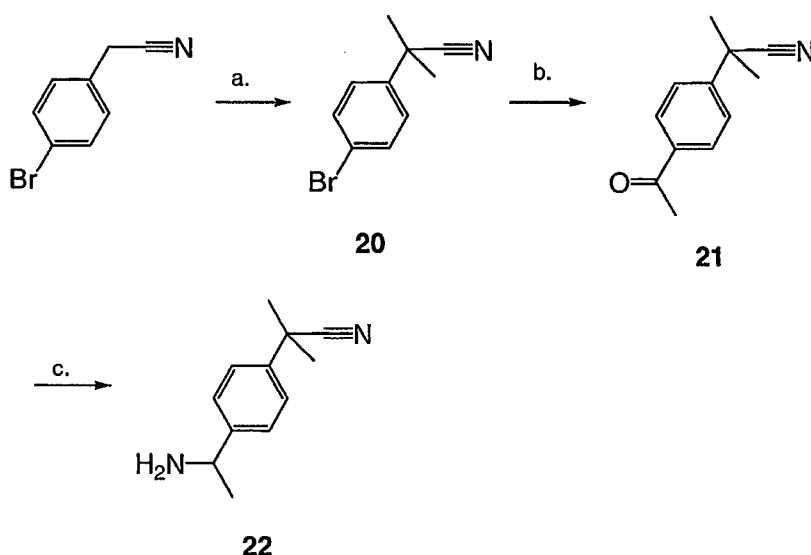
Etapa c) intermediario 19

Síntesis del ácido (7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético

2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol (706 mg, 3.92 mmol) es suspendido en 20 mL de acetonitrilo y 15 mL de solución amortiguadora de fosfato de sodio 1M (pH 6.5). La mezcla es calentada a 35 °C (308,15 °K). Se adiciona TEMPO (43 mg, 0.27 mmol), seguido por NaClO₂ (80%, 887 mg, 7.84 mmol) disuelto en 4 mL de agua y blanqueador diluido (2 mL de una solución acuosa al 0.4%). La mezcla de reacción se torna café-rojizo después de la adición del blanqueador. Para conducir la reacción a su terminación, si es necesario, se agregan más TEMPO (22 mg), NaClO₂ (440 mg en 2 mL de agua) y blanqueador diluido (1 mL) y la mezcla es agitada por 6 horas a 35 °C (308,15 °K). Después de enfriar a la temperatura del cuarto, la reacción es apagada por adición de Na₂SO₃ acuoso saturado (5 mL). El color café-rojizo desaparece. El pH es ajustado a 8-9 por adición de NaOH 2M y la mezcla es lavada con acetato de etilo (2x). La capa orgánica es descartada y la fase acuosa es acidificada con HCl 1M (hasta pH 3). El producto deseado es cristalizado en la fase acuosa como un sólido blanco (537 mg, 70%). TLC: diclorometano/metanol 10:1 + 5% trietilamina, R_f = 0.33 (s.m.: R_f = 0.56)

RMN H¹ (400MHz, CD₃OD) δ 5.19 (s, 2 H); 7.05 (dd, *J*=11.52, 8.20 Hz, 1 H); 7.24 (td, *J*=8.15, 4.98 Hz, 1 H); 7.49 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H); 8.19 (s, 1 H). EM [M+H], calculado: 196, encontrado: 195

Esquema 6 Síntesis de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a) intermediario 20

Síntesis del 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo.

La preparación del 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo es llevada a cabo como se describe en J. Med. Chem. (1995), no 38, páginas 1608-1628. Se agrega hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 6.66 g, 166.3 mmol) en muchas porciones durante 1 hora para 2-(4-bromofenil)-acetonitrilo (10g, 51.0 mmol), disuelto en DMF anhidro y yoduro de metilo (14.838g, 102.0 mmol) a 0 °C (273,15 °K). Esta solución se torna a una pasta espesa de color naranja marrón. Esta es dejada en agitación para calentarse lentamente a la temperatura del cuarto (18h). La solución orgánica es dividida entre agua y acetato de etilo, separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. La solución es concentrada bajo presión reducida y el crudo resultante es purificado en sílica gel empleando un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto deseado (4.9 g, 42%) como un aceite transparente.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 7.35 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H)

Etapa b) intermediario 21

Síntesis de 2-(4-acetilfenil)-2-metilpropanonitrilo.

2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (1g, 4.46 mmol) es disuelto en THF anhidro (75ml) la solución es enfriada hasta -100°C (173,15 °K) con un baño de dietil éter - nitrógeno líquido, n- butil litio 2M en c-hexano (4.0 mL, 8.0 mmol) es adicionado y esta mezcla de reacción es agitada por 10 min., luego se adiciona N-metoxi-N-metil acetamida (1.6g, 15.6 mmol) y la reacción es luego dejada para que se caliente lentamente a la temperatura del cuarto. Después del desarrollo (lavando con salmuera ácida) y la concentración, la mezcla cruda es purificada sobre sílica gel empleando un gradiente de 0 a 50 % de acetato de etilo en hexano, para dar el compuesto deseado (660 mg, 78%) como un aceite transparente.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.76 (s, 6 H) 2.62 (s, 3 H) 7.59 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H) 7.99 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H)

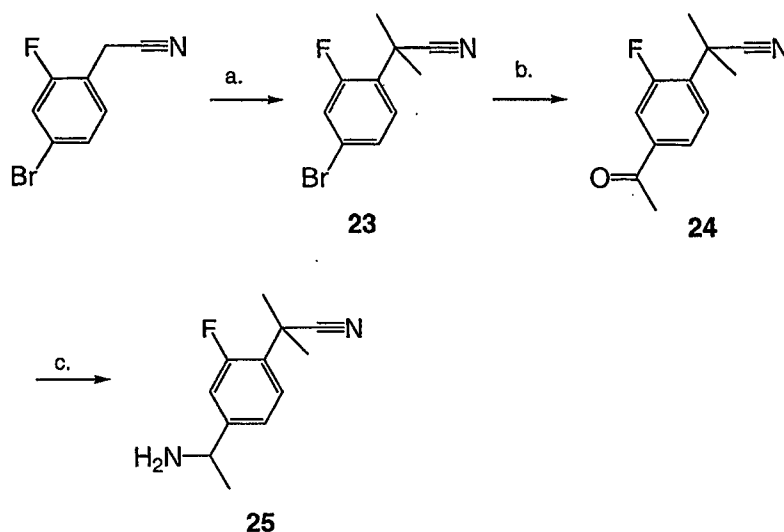
Etapa c) Intermediario 22

Síntesis de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo.

La preparación del 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo es llevada a cabo de acuerdo con un procedimiento general descrito en Tetrahedron (2004), no 60, página 1463-1471. La acetofenona, 2-(4-acetilfenil)-2-metilpropanonitrilo (600 mg, 3.21 mmol) es disuelto en una solución de amoníaco al 28% en etanol (20.0 mL). Se adiciona isopropóxido de titanio (1.82 g, 6.42 mmol) y esta mezcla de reacción la cual es luego dejada en agitación por 18h a la temperatura del cuarto. Se adiciona borohidruro de sodio en dos porciones luego se deja agitando por 3h. La solución transparente lentamente se torna a gris y luego a blanco, se adiciona agua y el óxido de titanio es removido por medio de filtración. La solución orgánica es dividida entre agua y acetato de etilo, separada, secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada. La solución es concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante es disuelto en dietil éter, filtrado, y se añade HCl en éter, el precipitado resultante es filtrado luego secado para dar el producto deseado como la sal HCl (500 mg, 69%) como un sólido amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.61 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 1.70 (s, 6 H) 4.46 (q, $J=6.90$ Hz, 1 H) 7.49 (dt, $J=8.64, 2.34, 2.10$ Hz, 2 H) 7.60 (dt, $J=8.64, 2.10$ Hz, 2 H), EM $[\text{M}+\text{H}]$ calculado: 189.1, encontrado: 189.3

Esquema 7 Síntesis de 2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo



Etapa a intermediario 23

Síntesis de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo es preparado a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (10g, 51.0 mmol) empleando el procedimiento como se describió anteriormente para el intermediario 20 para dar el producto deseado (11g, 89%) como un aceite crudo de color amarillo pálido, el cual no requiere purificación adicional.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.77 (d, $J=0.78$ Hz, 6 H) 7.24 - 7.40 (m, 3 H)

Etapa b intermediario 24

Síntesis del 2-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo es preparado a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (5.0 g, 21.0 mmol) empleando el procedimiento como se describió para el intermediario 21 para dar el producto deseado (4.15 g, 99%) como un aceite crudo de color amarillo, el cual no es purificado adicionalmente después de su desarrollo.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.79 - 1.81 (m, 6 H) 2.58 (s, 3 H) 7.60 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.65 (dd, $J=12.40, 1.46$ Hz, 1 H) 7.72 (dd, $J=8.11, 1.86$ Hz, 1 H)

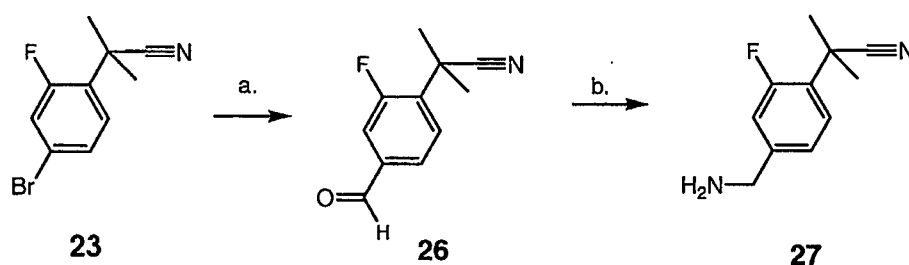
Etapa c intermediario 25

Síntesis de 2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo es preparado a partir del (4-acetil-2-fluorofenil)acetonitrilo crudo (2.4g, 11.7 mmol) empleando el procedimiento como se describió para el intermediario 22 para dar el producto deseado como la sal HCl (2.1g, 67%) como un aceite crudo de color amarillo pálido el cual no requiere purificación adicional después de su desarrollo.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.19 (d, $J=6.44$ Hz, 3 H) 1.67 (s, 6 H) 1.95 (s, 3 H) 3.95 (q, $J=6.44$ Hz, 1 H) 7.19 (dd, $J=8.11, 1.66$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=13.48, 1.56$ Hz, 1 H) 7.34 (t, $J=8.30$ Hz, 1 H), EM $[M+H]$ calculado: 207.13, encontrado: 207.15

Esquema 8 Síntesis del 2-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo



Etapa a intermediario 26

Síntesis del 2-(4-formil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-formil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo es preparado a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (5.2, 21.5 mmol) y N-metoxi-N-metil formamida (3.8g, 43.0 mmol) empleando un procedimiento similar al que se describió para el intermediario 21 para dar el producto deseado el cual es empleado directamente en la siguiente etapa.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.82 (s, 3 H), 1.81 (s, 3H) 7.59 (dd, $J=11.62$, 1.07 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 2 H) 9.97 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H)

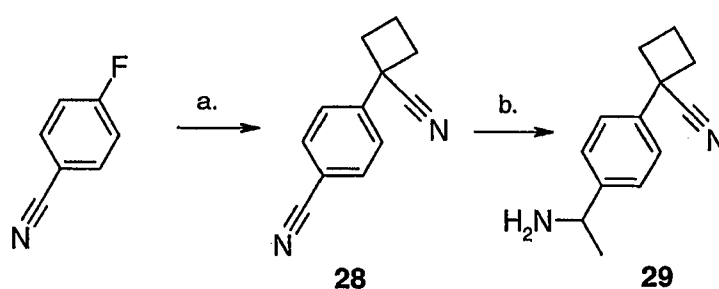
Etapa b intermediario 27

Síntesis de 2-(4-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo es preparado a partir del (4-acetil-2-fluorofenil)acetonitrilo crudo (26 crudo) empleando el procedimiento general que se describió para el intermediario 22 para dar el producto deseado como la sal HCl (1.2g, 16% para las etapas a y b) como un aceite crudo de color amarillo pálido el cual no requiere purificación adicional después de su desarrollo.

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.77 (s, 6 H) 4.13 (s, 2H) 7.31 (d, $J=10.55$ Hz, 2 H) 7.58 (t, $J=8.11$ Hz, 1 H) EM $[M+H]$ calculado: 193.1, encontrado: 193.3

Esquema 9 Síntesis de 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo



Etapa a intermediario 28

Síntesis de 4-(1-cianociclobutil)benzonitrilo

KHMDS sólido (3.48 g, 17.5 mmol) es disuelto en THF (20.0 mL) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Se adiciona ciclobutanocarbonitrilo (1.42 g, 17.5 mmol), y la solución resultante es agitada por 40 minutos. Una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2.12 g, 17.5 mmol) en THF (10.0 mL) es adicionada, y la mezcla es agitada por 2 horas a 0 °C (273,15 °K). HCl 1N (50.0 mL) es

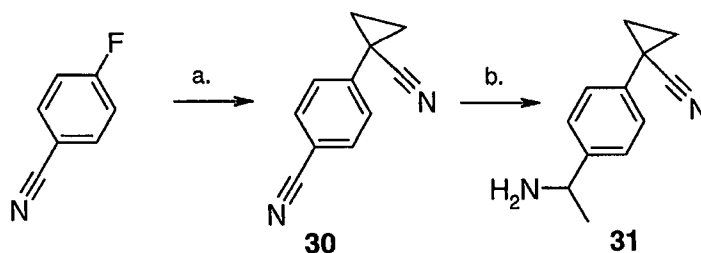
adicionado a la mezcla de reacción y la fase acuosa es extraída con EtOAc (4 X 40.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de cromatografía rápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (0% de EtOAc a 40% de EtOAc) para dar el producto deseado (1.76 g, 9.67 mmol, 55%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.92 - 2.12 (m, 1 H) 2.19 - 2.37 (m, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H).

Etapa b intermediario 29

Síntesis de 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo

4-(Cianociclobutil)benzonitrilo (335 mg, 1.84 mmol) es mezclado con THF (10.0 mL) y enfriado a -78°C (195,15 °K) bajo gas N_2 . Se adiciona MeLi (1.15 mL, 1.84 mmol, 1.60M en Et_2O), y la mezcla es agitada a -78°C (195,15 °K) por 15 minutos. Se adiciona una mezcla de NaBH_4 (70.0 mg, 1.84 mmol) en MeOH (10.0 mL), y la solución es calentada a 0°C (273,15 °K) por 1 hora. Se adiciona HCl 1N (40.0 mL), y la solución es concentrada a sequedad en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, velocidad de flujo: 30 mL/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21.2 x 50 mm (pH alto), fase móvil: A = agua (NH_4CO_3 10 mM) B = MECN, (95.0 mg, 0.475 mmol, 26%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1.23 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.90 - 2.06 (m, 1 H) 2.16 - 2.35 (m, 1 H) 2.52 - 2.64 (m, 2 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 4.00 (q, $J=6.64$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H).

Esquema 10: Síntesis de 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclopropilcarbonitrilo



Etapa a intermediario 30

Síntesis de 4-(1-cianociclopropil)benzonitrilo

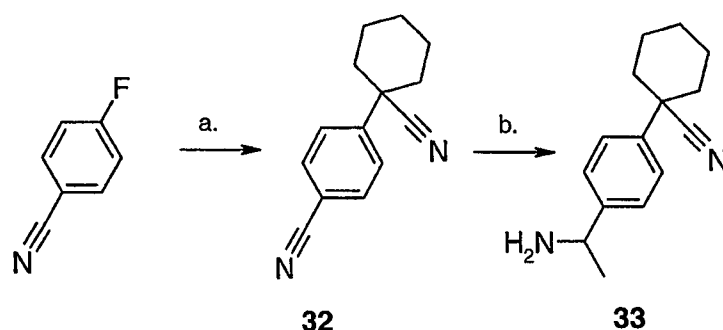
KHMDS sólido (6.82 g, 34.3 mmol) es disuelto en THF (60.0 mL) y enfriado a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (233,15 °K). Se adiciona ciclopropanocarbonitrilo (2.30 g, 34.3 mmol), y la solución resultante es agitada por 30 minutos. Se adiciona una solución de 4-fluorobenzonitrilo (4.15 g, 34.3 mmol) en THF (20.0 mL), y la mezcla es agitada por 20 minutos a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (233,15 °K) seguido por 2 horas a la temperatura del cuarto. Se adiciona una solución saturada de NaHCO_3 (50.0 mL), y la fase acuosa es extraída con EtOAc (4 X 40.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de cromatografía rápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (0% de EtOAc a 70% de EtOAc) (743 mg, 4.42 mmol, 13%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.60 - 1.67 (m, 2 H) 1.84 - 1.90 (m, 2 H) 7.49 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H).

Etapa b intermediario 31

Síntesis de 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclopropilcarbonitrilo

4-(Cianociclopropil)benzonitrilo (132 mg, 0.786 mmol) es mezclado con THF (10.0 mL) y enfriado to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (195,15 °K) bajo gas N_2 . Se adiciona MeLi (0.639 mL, 1.02 mmol, 1.60M en Et_2O), y la mezcla es agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (195,15 °K) por 60 minutos. Se adiciona una mezcla de NaBH_4 (39.0 mg, 1.02 mmol) en MeOH (10.0 mL), y la solución es calentada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (273,15 °K) por 1 hora. Se adiciona HCl 1N (40.0 mL), y la solución es concentrada a sequedad en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de HPLC: Gilson prep bombas, velocidad de flujo: 30 mL/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21.2 x 50 mm (pH alto), fase móvil: A = agua (NH_4CO_3 10 mM) B = MECN, (23.0 mg, 0.0623 mmol, 14%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.32 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.42 - 1.51 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 4.09 - 4.20 (m, $J=6.84$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H).

Esquema 11: Síntesis de 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclohexilcarbonitrilo



Etapa a intermediario 32

Síntesis del 4-(1-cianociclohexil)benzonitrilo

KHMDS sólido (4.36 g, 22.0 mmol) es disuelto en THF (80.0 mL) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Se adiciona ciclohexanocarbonitrilo (2.38 g, 22.0 mmol), y la solución resultante es agitada por 40 minutos. Se adiciona una solución de 4-fluorobenzonitrilo (1.33 g, 10.95 mmol) en THF (10.0 mL), y la mezcla es agitada por 2 horas a 0 °C (273,15 °K) y 10 horas a la temperatura del cuarto. Se adiciona HCl 1N (50.0 mL), y la fase acuosa es extraída con EtOAc (4 X 50.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de cromatografía rápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (0% de EtOAc a 30% de EtOAc) (1.55 g, 7.38 mmol, 67%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.23 - 1.38 (m, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=8.79 Hz, 2 H).

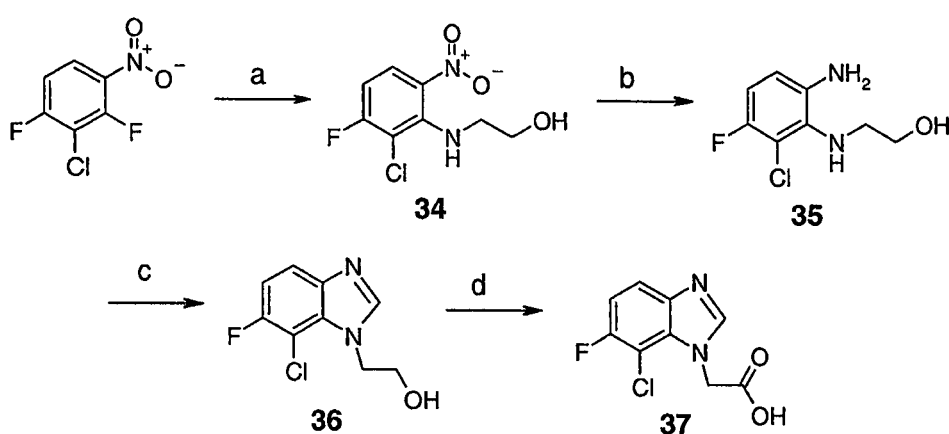
Etapa b intermediario 33

Síntesis del 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclohexilcarbonitrilo

4-(Cianociclohexil)benzonitrilo (1.55 g, 7.38 mmol) es mezclado con THF (40.0 mL) y enfriado a -78 °C (195,15 °K) bajo gas N₂. Se adiciona MeLi (9.23 mL, 14.8 mmol, 1.60M en Et₂O), y la mezcla es agitada a -78 °C (195,15 °K) por 60 minutos. Se adiciona una mezcla de NaBH₄ (558 mg, 14.8 mmol) en MeOH (40.0 mL), y la solución es calentada a 0 °C (273,15 °K) por 2 horas. Se adiciona HCl 1N (50.0 mL), y la solución es concentrada a sequedad en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de

HPLC: bombas prep de Gilson, velocidad de flujo: 30 mL/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21.2 x 50 mm (pH alto), fase móvil: A = agua (NB₄CO₃ 10 mM) B = ME CN, (510 mg, 2.24 mmol, 30%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.22 (d, J=6.64 Hz, 3 H) 1.25 - 1.34 (m, 1 H) 1.52 - 1.68 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 1 H) 1.76 - 1.88 (m, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 2 H) 3.96 (q, J=6.51 Hz, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 4 H).

Esquema 12 : Síntesis del ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.



Etap a intermediario 34

2-[(2-Cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)amino] etanol.

2-Cloro-1,3-difluoro-4-nitrobenzenceno (5.37 g, 27.7 mmol), etanolamina (1.69 g, 27.7 mmol) y Et₃N (2.80 g, 27.7 mmol) son agitados en EtOH (40.0 mL) a la temperatura del cuarto por 2 horas. El solvente es luego evaporado, y el residuo resultante es suspendido en EtOAc (50.0 mL) y lavado con NaOH 0.5 N (50.0 mL). La fase acuosa es extraída 4 veces con EtOAc (4 X 50.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO₄, filtradas y concentradas. El producto es purificado por medio de cromatografía rápida en sílica gel, eluyendo con mezclas de heptano y EtOAc (5.53 g, 85%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.39 (dd, J=10.55, 5.27 Hz, 2 H) 3.53 (t, J=5.47 Hz, 2 H) 4.89 (s, 1 H) 6.89 (dd, J=9.37, 8.01 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=4.69 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=9.47, 5.96 Hz, 1 H).

Etap b intermediario 35

67

2-[(6-Amino-2-cloro-3-fluorofenil)amino]etanol.

2-[(2-Cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (5.52 g, 22.7 mmol) es disuelto en MeOH (40.0 mL). Una solución premezclada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (13.8 g, 79.5 mmol) en agua (40.0 mL) es adicionada a la primera solución. La solución resultante es agitada por 5 minutos a 60 °C (333,15 °K) seguido por 2 horas a la temperatura del cuarto. Los solventes son evaporados, y el residuo resultante es suspendido en una solución saturada de NaHCO_3 (40.0 mL). La fase acuosa es extraída 4 veces con EtOAc (4 X 40.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO_4 , filtradas y concentradas. El producto es suficientemente puro por RMN ^1H (2.07 g, 45%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.99 (m, 2 H) 3.32 (s, 1 H) 3.48 (t, $J=5.57$ Hz, 2 H) 4.09 (s, 1 H) 4.73 - 4.95 (m, 2 H) 6.55 (dd, $J=8.79, 5.66$ Hz, 1 H) 6.71 (t, $J=8.89$ Hz, 1 H).

Etapa c intermediario 36

2-(7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)etanol.

2-[(6-Amino-2-cloro-3-fluorofenil)amino]etanol (2.07 g, 10.2 mmol) es disuelto en ácido fórmico (50.0 mL), y la solución resultante es calentada a 100 °C (373,15 °K) por 1 hora. La solución es enfriada a la temperatura del cuarto y luego evaporada a sequedad. El residuo es suspendido en NH_3 (50.0 mL, 2N en EtOH) y agitado por 1 hora. La solución es concentrada a sequedad, y el residuo es suspendido en EtOAc (50.0 mL). La fase orgánica es lavada con NaOH 2N (50.0 mL), y la fase acuosa resultante es extraída 4 veces con EtOAc (4 X 50.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO_4 , filtradas y concentradas. El producto es disuelto en EtOAc, filtrado y recristalizado a partir de EtOAc (895 mg, 41%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.74 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H) 4.52 (t, $J=5.47$ Hz, 2 H) 4.99 (s, 1 H) 7.25 (dd, $J=10.16, 8.79$ Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=8.79, 4.49$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H).

Etapa d intermediario 37

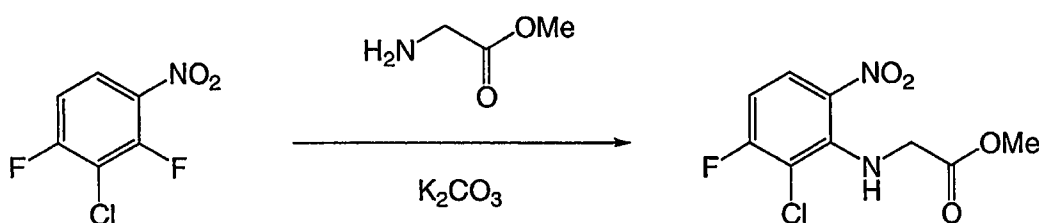
Ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético.

2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol (550 mg, 2.57 mmol) es disuelto en AcOH (20.0 mL). El reactivo de Jones^a (3.31 mL, 3.00 mmol, 0.907 M) es adicionado gota a gota, y la solución es agitada por 1 hora a la temperatura del cuarto. La solución es diluida con iPrOH (50.0 mL), y los solventes son evaporados. Se adiciona NaOH 6N a la solución hasta que el pH sea 11. La fase acuosa es lavada con EtOAc (50.0 mL), y la fase orgánica es extraída 3 veces con agua (3 X 50.0 mL). Las fases acuosas combinadas son acidificadas con HCl 12N hasta que el pH sea 3. La fase acuosa es luego extraída 4 veces con EtOAc (4 X 50.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO₄, filtradas y concentradas. El producto es suficientemente puro por RMN H¹ (236 mg, 40 %). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5.18 (s, 2 H) 7.24 (dd, J=10.16, 8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 4.49 Hz, 1 H) 8.13 - 8.30 (m, 1 H).

^a El reactivo de Jones es preparado al mezclar 997 mg de CrO₃ en 1.00 mL de H₂SO₄ y 10.0 mL de agua.

Preparación alternativa del ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazo-1-il)acético

Etapla 1. Síntesis del N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)-glicina metil éster



79

A un frasco de base redonda de tres cuellos, equipado con un generador de burbujas de nitrógeno y un termómetro, es cargado con K₂CO₃ (40.0 g, 289.3 mmol), clorhidrato de glicina metil éster (17.4 g, 138.8 mmol) y 2-propanol (200 mL). La mezcla resultante es agitada a la temperatura del cuarto por una hora. 3-Cloro-2,4-difluoronitrobenzo (22.4 g, 115.7 mmol, 1 eq) es cargado a la mezcla de reacción la cual llega a ser una suspensión sólido – líquido de color amarillo. Esta suspensión sólido - líquido es agitada

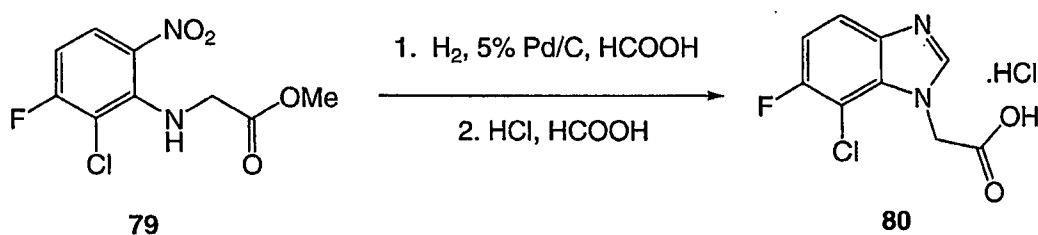
a la temperatura del cuarto por un período de 18 h. El progreso de la mezcla de reacción es monitoreado empleando espectroscopia RMN H^1 .

Después de confirmar la terminación de la reacción, la mezcla es diluida con iPrOAc (560 mL) y HCl 1M (225 mL) es adicionado gota a gota a la anterior mezcla (para controlar el desprendimiento de CO_2) bajo agitación vigorosa. La suspensión sólido - líquido amarillo oscuro se torna en una solución bifásica limpia e incolora. La capa orgánica es separada y lavada con HCl 1M (3 x 100mL) y luego es secada sobre $MgSO_4$. El agente secante es filtrado y el filtrado es evaporado a sequedad en el evaporador rotatorio para dar el producto crudo como un sólido amarillo, (29.1g), señalado por la RMN H^1 como extremadamente limpio. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08 (ddd, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)

La mezcla de reacción es monitoreada al recoger una alícuota de la mezcla de reacción en iPrOAc, apagándola con HCl 1N, y luego separando y evaporando la capa orgánica a sequedad y analizando el sólido amarillo obtenido por medio de RMN H^1 .

Etapa 2. Conversión del N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)-glicina metil éster al clorhidrato del ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazo-1-il)acético

A.



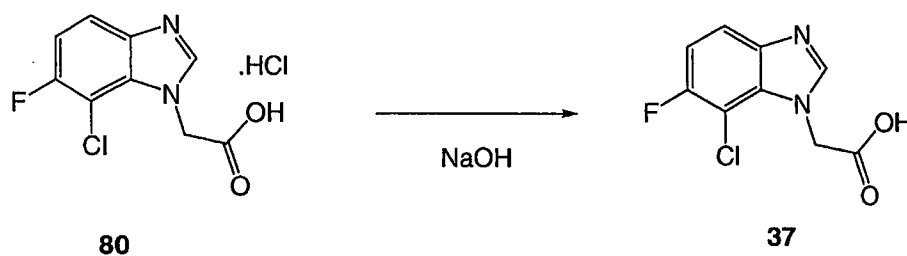
Un frasco de hidrogenación Parr es cargado con N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil) glicina metil éster (15 g, 60.8 mmol) junto con ácido fórmico (150 mL). La mezcla resultante es calentada a $\sim 50^\circ \text{C}$ ($323,15^\circ \text{K}$) para formar una solución transparente la cual es enfriada de nuevo a la temperatura del cuarto. A esta solución se adiciona Pd-C al 5 % (0.6 g, 4 % por peso) y la mezcla de reacción es hidrogenada a 40 psi ($275790,28 \text{ Pa}$) por 3h. La terminación de la reacción es confirmada por RMN H^1 .

Una reacción idéntica empleando 12.3 g (49.8 mmol) de N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil) glicina metil éster, 125 mL de ácido fórmico y 0.5 g de catalizador también es conducida.

Después de confirmar la terminación de la reacción, la mezcla de reacción proveniente de los dos anteriores experimentos es filtrada a través de un embudo de vidrio sinterizado sobre una almohadilla de celita. La torta filtrante es lavada con ácido fórmico caliente (60°C (333,15 °K)) hasta que el filtrado llega a ser incoloro. El filtrado es evaporado a sequedad bajo presión reducida y el precipitado café obtenido es secado en un horno al vacío a 60°C (333,15 °K) por 3h para dar un sólido café. (24.2 g). La hidrogenación resulta en la formación de una mezcla de productos, los cuales son convertidos al bencimidazol como sigue:

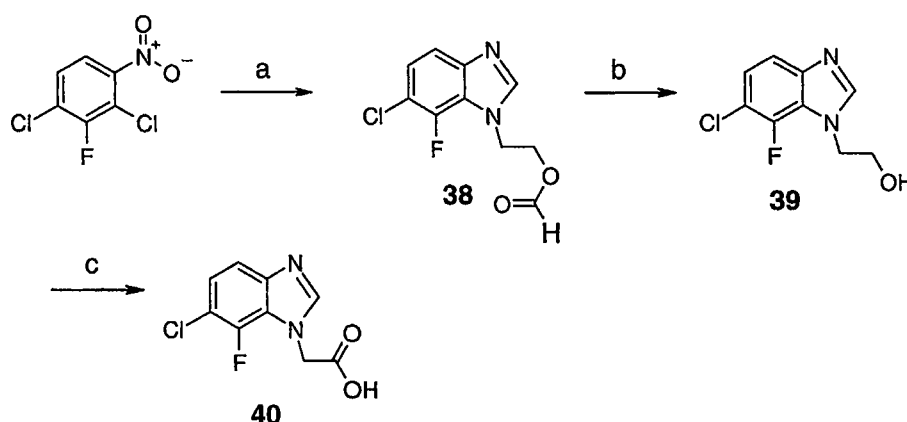
Este material crudo obtenido es disuelto en ácido fórmico (242 mL) y HCl concentrado (242 mL). La mezcla resultante es calentada a reflujo y mantenida por un período de 2h. Después de confirmar la terminación de la reacción por RMN H^1 , la mezcla de reacción es evaporada a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo sólido obtenido es recogido en 300 mL de MeCN para formar una suspensión sólido - líquido la cual es de nuevo concentrada a sequedad. El residuo sólido café obtenido es triturado con 300 mL de MeCN a la temperatura del cuarto por un período de una hora. El sólido es recolectado por medio de filtración y secado en un horno al vacío a 60 °C (333,15 °K) por 18h para dar el producto deseado (23.2g, 79%) como la sal clorhidrato. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.5 (s, 2H).

Etapa 3. Aislamiento del ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético deseado.



La sal clorhidrato del ácido deseado (5 g) es suspendida en agua (25 mL). Con agitación moderada, se adiciona NaOH 2M gota a gota a esta suspensión hasta que todo se disuelve para dar una solución limpia de color café. Esta solución acuosa es lavada con EtOAc (2 x 25 mL). La capa acuosa es separada y acidificada por medio de la adición gota a gota de HCl 1M hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanza ~4.2. Se forma una suspensión la cual es enfriada a 0 - 5°C (273,15 – 278,15 °K) al sumergirla en un baño de hielo – agua y mantenerla por una hora bajo agitación moderada. El sólido es recolectado por medio de filtración y la torta filtrante es secada al aire durante el fin de semana para dar el producto deseado **37** como un sólido de color café claro (2.5g, 60%).

Esquema 13 : Síntesis del ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.



Etapas a intermediario 38

Formato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etilo

1,3-Dicloro-2-fluoro-4-nitrobenceno (9.70 g, 46.2 mmol), etanolamina (7.05 g, 231.0 mmol) son agitados en EtOH (25.0 mL) a 60 °C (333,15 °K) por 24 horas. El solvente es luego evaporado, y el residuo resultante es disuelto en MeOH (150.0 mL). Una solución premezclada de Na₂S₂O₄ (23.7 g, 136.4 mmol) en agua (100 mL) es adicionada a la primera solución. La solución resultante es agitada por 30 minutos a 60 °C (333,15 °K). Los solventes son evaporados, y el residuo resultante es suspendido en una solución saturada de NaHCO₃ (40.0 mL). La fase acuosa es extraída 4 veces con EtOAc (4 X

100.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son filtradas y concentradas. El material crudo resultante es calentado a 100 °C (373,15 °K) en ácido fórmico (60.0 mL) por 3 horas luego es agitado a la temperatura del cuarto por 18h. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida, se adiciona una solución de bicarbonato de sodio concentrado (10 mL) al residuo resultante, y es extraído con acetato de etilo (3x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO₄, filtradas y concentradas. El material sólido resultante es triturado con metanol para proporcionar el producto esperado formato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etilo (2.2 g, 19%), RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 4.64 - 4.77 (m, 2 H) 7.31 (dd, *J*=8.59, 7.03 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H)

Etapas b intermediario 39

2-(6-Cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etanol.

Formato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)etilo (1.1 g, 4.53 mmol) es disuelto en MeOH (50.0 mL) con trietilamina (5.0 mL) y agitado a la temperatura del cuarto por 18 horas. La mezcla de reacción es luego concentrada para proporcionar el producto esperado 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il) etanol (0.95 g, 98%) como un polvo blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 3.90 (t, *J*=4.69 Hz, 2 H) 4.47 (t, *J*=5.08 Hz, 2 H) 7.30 (dd, *J*=8.79, 6.84 Hz, 1 H) 7.45 (dd, *J*=8.59, 0.78 Hz, 1 H) 8.16 - 8.19 (m, 1 H)

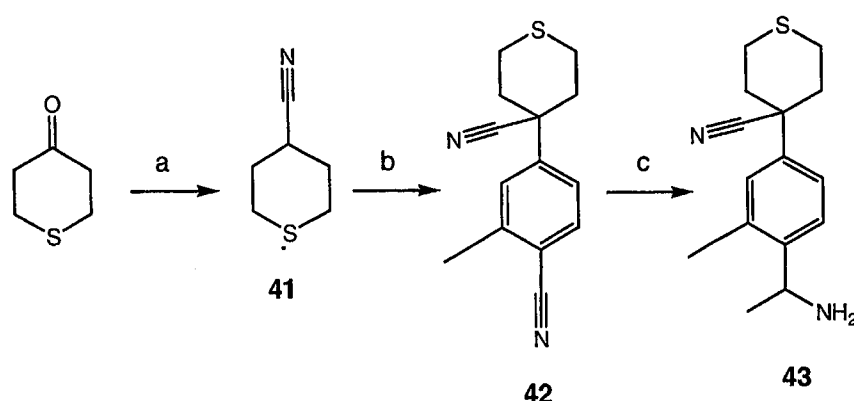
Etapas c intermediario 40

Ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético.

2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il) etanol (800 mg, 3.74 mmol) es recogido en 40 mL de MeCN y solución amortiguadora de fosfato de sodio (30 mL, 0.67 M, pH 6.8) y la mezcla es calentada a 36 °C (309,15 °K). TEMPO (174 mg, 1.12 mol) es adicionado seguido por la adición simultánea gota a gota de una solución de NaClO₂ (201 mg, 80 % puro, 2.23 mmol en 15 mL de agua) y una solución de blanqueador (500 µL de solución de NaOCl al 6 %) durante 2 horas. Después de 24 horas, a la mezcla de

reacción se le permite enfriar a la temperatura del cuarto seguida por la adición gota a gota de una solución saturada de Na_2SO_3 . Empleando HCl concentrado, el pH es reducido a 1 y se precipita un polvo blanco, el cual es filtrado y lavado con unas pocas gotas de agua destilada. El sólido resultante es secado al vacío para proporcionar el producto esperado ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (540 mg, 63%) como un polvo blanco. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 4.08 (s, 2 H) 6.50 (dd, $J=8.59, 7.03$ Hz, 1 H) 6.66 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H)

Esquema 14: Síntesis del 4-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]tetrahydro-2*H*-tiopiran-4- carbonitrilo



Etapa a intermediario 41

Tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo

Una mezcla de tetrahydro-4*H*-tiopiran-4-ona (8.0 g, 68.9 mmol), tosilmetil isocianato (14.76 g, 75.6 mmol) y 1,2-dimetoxietano (400 mL) es agitada bajo nitrógeno a 0 °C (273,15 °K) en un baño de hielo mientras que una solución de *t*-BuOK en THF (1.0M, 15.1 mmol) es lentamente adicionada por medio de jeringa. A la mezcla se le permite calentar a la temperatura del cuarto con agitación durante un período de 5 horas. Los contenidos son de nuevo enfriados a 0 °C (273,15 °K) en un baño de hielo y se adiciona agua (10.0 mL) para apagar la reacción. El solvente es removido por medio del evaporador rotatorio y se adicionan EtOAc (100 mL) y NaHCO_3 saturado acuoso (100 mL) al recipiente. Las fases son separadas y la orgánica es lavada con salmuera, secada con Na_2SO_4 y concentrada a un residuo que es purificado por medio de cromatografía de columna de sílica gel

(EtOAc/hexanos) para dar el producto (3.5 g, 27.6 mmol, 41%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 - 2.73 (m, 4 H), 2.96 - 3.10 (m, 1 H).

Etapa b intermediario 42

4-(4-Ciano-3-metilfenil)tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo

Una solución de tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (197 mg, 1.55 mmol) y THF (2.0 mL) es lentamente adicionada por medio de jeringa a una mezcla de KHMDS (324 mg, 1.63 mmol) en THF (3.0 mL), agitada a -78°C (195,15 °K) bajo nitrógeno. La temperatura es mantenida a -78°C por 30 min. antes de que se adicione lentamente una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (222 mg, 1.64 mmol) en THF (1.0 mL) al recipiente. A la mezcla se le permite calentarse a la temperatura del cuarto y es agitada por 3 horas antes de ser apagada con NH_4Cl saturado acuoso. El solvente es removido por medio del evaporador rotatorio y se adicionan EtOAc (10.0 mL) y agua (10.0 mL). Las fases son divididas y la orgánica es lavada con salmuera, secada con Na_2SO_4 y concentrada para dar el producto (252 mg, 1.04 mmol, 67%). RMN H^1 (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.57 - 2.72 (m, 4 H), 7.23 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 (dd, $J=9.96$, 1.76 Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J=8.59$, 5.86 Hz, 1 H).

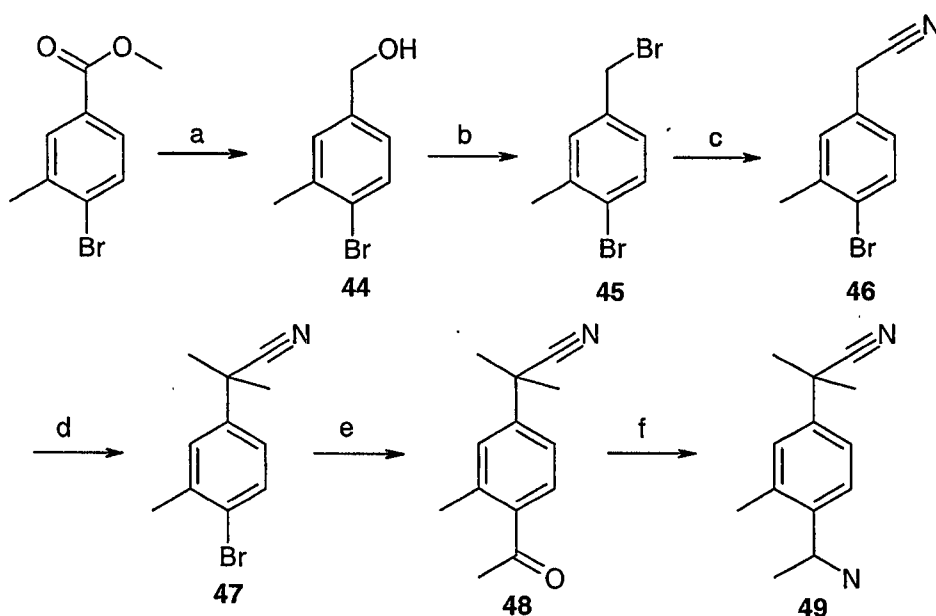
Etapa c intermediario 43

4-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo

4-(4-Ciano-3-metilfenil)tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (983 mg, 4.06 mmol) es agitado en THF (40.0 mL) a -78°C (195,15 °K) bajo nitrógeno a medida que se adiciona lentamente una solución 1.6 M de metil litio en Et_2O por medio de jeringa al recipiente. Los contenidos son agitados por 3 horas a -20°C (273,15 °K) antes de ser apagados con MeOH (40.0 mL) y calentados a la temperatura del cuarto. NaBH_4 (460 mg, 12.2 mmol) es lentamente adicionado a 0°C (273,15 °K) en un baño de hielo y la mezcla es calentada a la temperatura del cuarto y agitada por 16 horas. Se adiciona HCl 1.0 N acuoso hasta que se alcanza un pH de 3.0 y el solvente es removido por medio del evaporador rotatorio. Al residuo se adiciona HCl

acuoso concentrado (3.0 mL) y la mezcla es agitada por 16 horas. Los contenidos son neutralizados con NaOH acuoso 1.0 M y se adiciona EtOAc (40.0 mL). Las capas son separadas y la orgánica es secada con Na₂SO₄ y concentrada a un residuo que es purificado por medio de cromatografía de columna de sílica gel (MeOH al 10 % en DCM) (253 mg, 1.05 mmol, 26%).

Esquema 15: Síntesis de 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapas a intermediario 44

(4-Bromo-3-metilfenil)metanol

4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (17.0 g, 74.2 mmol) es disuelto en THF anhidro (100 mL). La solución es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona una solución 2 M de hidruro de aluminio y litio en THF (40 mL) a la mezcla. La solución es dejada en agitación por 30 min. a esta temperatura. Una solución de HCl fría es luego adicionada gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se disuelve el complejo de aluminio. El producto deseado es extraído con acetato de etilo, la fase orgánica es lavada con salmuera (200 mL), secada con MgSO₄ y concentrada al vacío, para proporcionar el producto esperado (4-Bromo-3-metilfenil)metanol (14.4g, 97%) como un aceite de color amarillo claro, puro por RMN de protones, y es empleado como tal en la siguiente etapa. RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ

ppm 2.40 (s, 3 H) 4.61 (s, 2 H) 6.89 - 7.10 (m, $J=8.20$, 1.56, 0.59 Hz, 1 H)
7.23 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

Etapa b intermediario 45

1-Bromo-4-(bromometil)-2-metilbenceno

(4-Bromo-3-metilfenil)metanol (14.4 g, 71.6 mmol) es disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (150 mL) y CBr_4 (26.1 g, 79.0 mmol) es adicionado. La mezcla de reacción es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona PPh_3 (20.7 g, 79.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción es agitada por 2 h y el óxido de trifenilfosfina que se forma es retirado por filtración y el solvente es removido al vacío. El semisólido resultante es filtrado sobre una almohadilla de sílica gel y enjuagado con hexano / EtOAc (9:1) para proporcionar el producto esperado 1-Bromo-4-(bromometil)-2-metilbenceno como un aceite transparente contaminado con bromoformo el cual es empleado directamente en la siguiente etapa. RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ ppm 4.39 - 4.44 (m, 3 H) 7.07 (dd, $J=8.20$, 2.34 Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=1.17$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

Etapa c intermediario 46

2-(4-bromo-3-metilfenil)acetonitrilo

1-Bromo-4-(bromometil)-2-metilbenceno (45 de crudo proveniente de la etapa b, 68.2 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (500 mL) es mezclado y agitado con cianuro de potasio (24g, 364 mmol) y bromuro de N-tetra(n-butil)amonio (1.2g, 3.64 mmol) en agua destilada (500mL). Esta mezcla de reacción es agitada de forma vigorosa por 6 h. La fase orgánica es separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El residuo resultante es purificado en sílica gel empleando un gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetonitrilo (12.4 g, 87 % durante las dos etapas) como un aceite de color amarillo claro. RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 7.01 (dd, $J=8.50$, 2.05 Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=1.37$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

Etapa d intermediario 47

2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetonitrilo (11.2 g, 53.3 mmol) en DMF anhidro (125 mL) se adiciona yoduro de metilo (13.2 mL, 213 mmol). La solución es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 3.84 g, 160 mmol) en pequeñas porciones durante 20 min. La mezcla de reacción es luego dejada en agitación y lentamente calentada a la temperatura del cuarto por 18 h. A 0 °C (273,15 °K), agua (500 mL) es luego lentamente adicionada, luego extraída con acetato de etilo que contienen 10% de hexanos. La capa orgánica es separada, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (12.6 g, 99 %) como un aceite de color amarillo claro el cual es empleado en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.71 (s, 6 H) 2.43 (s, 3 H) 7.14 (dd, *J*=8.40, 2.34 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=2.54 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H)

Etapa e intermediario 48

2-(4-acetil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (5.0 g, 21.0 mmol) en THF anhidro (75 mL) a -100 °C (173,15 °K) se adiciona *n*-butil litio (2 M en *c*-hexano) (21 mL, 42 mmol). Esta mezcla de reacción es agitada a esa temperatura por 5 min., luego se adiciona *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (4.33 g, 42 mmol). La solución es luego calentada a la temperatura del cuarto durante 1 h. La salmuera ácida (30 mL de salmuera, 15 mL de HCl acuoso al 3%) es luego lentamente adicionada y la solución es extraída con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica es secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado en sílica gel empleando un gradiente de 0 a 30% de EtOAc en heptano para proporcionar el producto esperado 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1.0 g, 24 %). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ

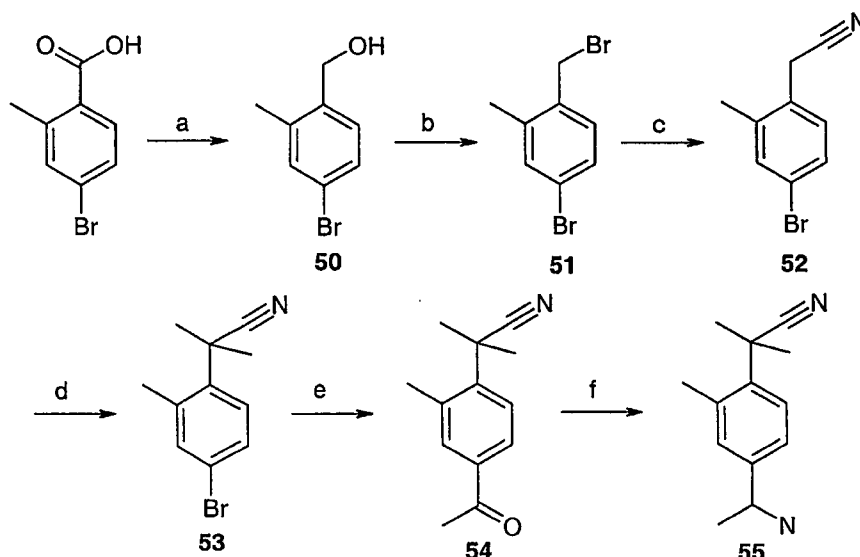
ppm 1.71 (s, 6 H) 2.53 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.38 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H)

Etapas f intermediario 49

2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-acetil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1.0 g, 4.97 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (40 mL) se adiciona isopropóxido de titanio (IV) (3.0 g, 9.95 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación por 24 h a la temperatura del cuarto. Después de enfriar a 0 °C (273,15 °K), se adiciona borohidruro de sodio (1.0 g, 19.9 mmol) y la mezcla de reacción es agitada y dejada para calentarse a la temperatura del cuarto por 1 h. Hidróxido de amonio concentrado (15 mL) es luego adicionado y el óxido de titanio es removido por medio de filtración y es lavado con acetato de etilo. El filtrado es extraído con EtOAc (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2 metilpropanonitrilo (1.0 g, 99%) como un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ ppm 1.33 (d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.44 (s, 2 H) 1.70 (s, 6 H) 2.36 (s, 3 H) 4.34 (q, $J=6.44$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.20, 2.15$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)

Esquema 16: Síntesis de 2-[4-(1-aminoetil)-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a, intermediario 50

(4-Bromo-2-metilfenil)metanol

El ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (11.1 g, 51.6 mmol) es disuelto en THF anhidro (11.2 mL). La solución es enfriada a 0 - 5°C (273,15 – 278,15 °K) y una solución 1 M de BH₃. THF (103 mL) es adicionada a la mezcla. La solución es dejada en agitación por 3 h a la temperatura del cuarto. Luego se adiciona agua fría (20 mL) y la mezcla de reacción es lavada con una solución saturada de NaHCO₃ (120 mL). La fase acuosa es extraída con dietil éter (3 x 300 mL) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con salmuera (200 mL), secadas con MgSO₄ y concentradas al vacío. El aceite resultante es purificado por medio de cromatografía rápida, eluyendo con hexano / EtOAc de 95:5 a 70:30, para proporcionar el producto esperado (4-Bromo-2-metilfenil)metanol (10.4 g, 100%) como un aceite transparente. RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.36-7.30 (2H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 4.65(2H, s) 2.32 (3H, s).

Etapa b intermediario 51

1 -Bromo-4-(bromometil)-3-metilbenceno

(4-Bromo-2-metilfenil) metanol (10.4 g, 51.6 mmol) es disuelto en CH₂Cl₂ anhidro (150 mL) y se adiciona CBr₄ (18.8 g, 56.8 mmol). La mezcla de reacción es enfriada a 0 - 5°C (273,15 – 278,15 °K) y se adicionó PPh₃ (14.9 g, 56.8 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante la noche luego se adiciona hexano / EtOAc (9:1) (250 mL) con agitación vigorosa. El óxido de trifenilfosfina que se forma durante la reacción es retirado por filtración y los filtrados son concentrados al vacío. El aceite resultante es purificado sobre una almohadilla de sílica gel con hexano / EtOAc (8:2). Los solventes son removidos en un evaporador rotatorio y el bromoformo es removido por medio de destilación al vacío (15 mm Hg (1999,836 Pa), p.eb.: 40 - 50 °C (313,15 - 323,15 °K)) para proporcionar el producto esperado 1-Bromo-4-(bromometil)-3-metilbenceno (13.23 g, 97 %) como un aceite amarillo. RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.37-7.27 (2H, m), 7.17 (1H, d, J= 8.1 Hz), 4.45 (2H, s), 2.39 (3H,s).

Etapa c intermediario 52

2-(4-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo

1-Bromo-4-(bromometil)-3-metilbenceno (13.2 g, 50.1 mmol) es disuelto en DMF (65 mL). La mezcla de reacción es enfriada a 0 - 5°C (273,15 – 278,15 °K) y se adiciona NaCN (3.66 g, 74.6 mmol) seguido por agua (8 mL). La reacción es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto y se adiciona agua (170 mL) seguida por NaHCO₃ saturado (130 mL) y hexano/Et₂O (2:1) (150 mL). La fase orgánica es separada y la fase acuosa extraída con hexano/Et₂O (2:1) (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua (170 mL), secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo (9.76 g, 93 %) como un aceite naranja. RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.40-7.32 (2H, m), 7.23 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 3.61 (2H, s), 2.32 (3H, s).

Etapa d intermediario 53

2-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo (3.93 g, 18.8 mmol) en DMF anhidro (35 mL) se adiciona yoduro de metilo (2.45 mL, 39.4 mmol). La solución es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 1.47 g, 61.1 mmol) en 3 porciones iguales durante 20 min. La mezcla de reacción es luego dejada en agitación y lentamente calentada a la temperatura del cuarto por 18 h. La solución se tornó en una pasta espesa de color café-naranja. A 0 °C (273,15 °K), se adicionó agua (50 mL) lentamente y la solución es extraída con una solución 2:1 de hexano / Et₂O (3 x 50 mL). La capa orgánica es lavada con salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El crudo es purificado por medio de cromatografía rápida, eluyendo con hexano / EtOAc (9:1) para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3.1 g, 66 %) como un aceite amarillento claro. RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.40-7.30 (2H, m), 7.16 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 2.63 (3H, s), 1.77 (6H, s).

Etapa e intermediario 54

2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3.1 g, 13.0 mmol) en THF anhidro (75 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (195,15 $^{\circ}\text{K}$) se adiciona *n*-butil litio (2 M en *c*-hexano) (7.16 mL, 14.3 mmol). Esta mezcla de reacción es agitada a esa temperatura por 10 min., luego se adiciona *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (2.77 mL, 26.0 mmol) y la solución es luego calentada a la temperatura del cuarto durante 1 h. Salmuera ácida (30 mL de salmuera, 15 mL de HCl acuoso al 3%) es luego lentamente adicionada y la solución es extraída con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica es secada con MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida empleando un gradiente de 5 a 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el producto esperado 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1.77 g, 68 %) como un aceite amarillento. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- D): δ 7.84-7.74 (2H, m), 7.43-7.40 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.81 (6H, s).

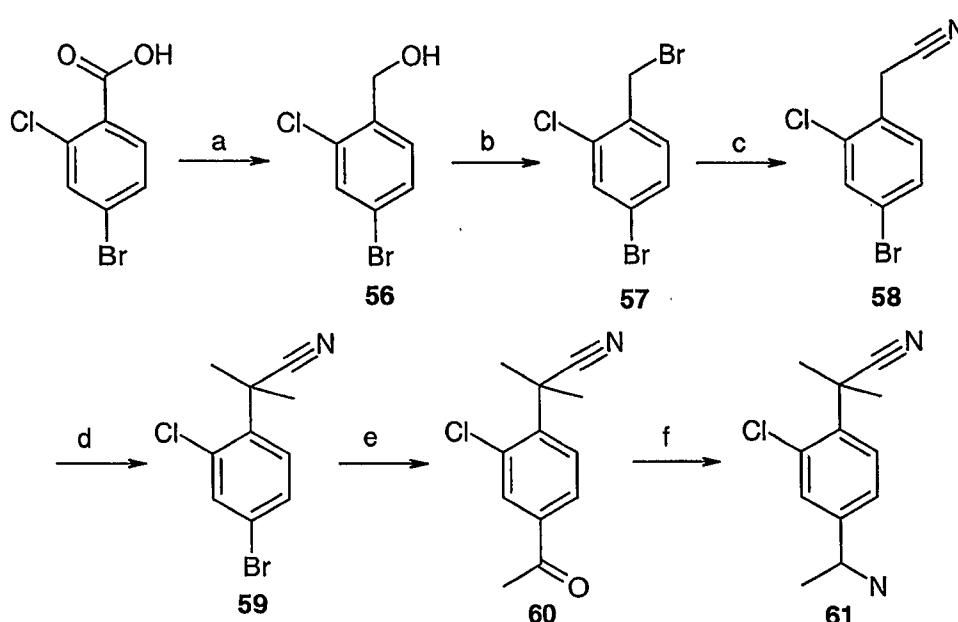
Etapa f intermediario 55

2-[4-(1-aminoetil)-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1.77 g, 8.80 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (45 mL) se adiciona isopropóxido de titanio (IV) recientemente destilado (5.20 mL, 17.6 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación por 18 h a la temperatura del cuarto. Después de enfriar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (273,15 $^{\circ}\text{K}$), se adiciona borohidruro de sodio (500 mg, 13.2 mmol) y la mezcla de reacción es agitada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (273,15 $^{\circ}\text{K}$) hasta que no se desprende más gas y luego a la temperatura del cuarto por 3 h. Agua (25 mL) es luego adicionada y el óxido de titanio es removido por medio de filtración en un embudo Buchner. El filtrado es extraído con EtOAc (3 x 100 mL) (se adiciona salmuera (10 mL) para ayudar a la separación entre ambas capas) y las capas orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida. El producto crudo resultante (el cual contenía agua) es disuelto en Et_2O (75 mL), lavado con salmuera, secado sobre MgSO_4 y

filtrado. HCl 5-6 N en 2-propanol (2.2 mL) es lentamente adicionado al filtrado bien agitado. El precipitado blanco resultante es filtrado en un embudo Buchner y secado al vacío para proporcionar el producto esperado 2-[4-(1-aminoetil)-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (1.58 g, 75%) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44-7.37 (2H, m), 4.97 (3H, s), 4.52 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.75 (3H, s), 1.86 (6H, s), 1.69 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

Esquema 17 Síntesis del 2-[4-(1-aminoetil)-2-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a intermediario 56

(4-Bromo-2-clorofenil)metanol

A una solución agitada del ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (4.27 g, 18.1 mmol) en tetrahidrofurano (39 mL) a 0 °C (273,15 °K) se adiciona el complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF) (36.3 mL, 36.3 mmol). La mezcla de reacción es agitada 16 h a la temperatura del cuarto. A 0 °C (273,15 °K), se adiciona agua lentamente luego también se adiciona NaHCO_3 acuoso saturado lentamente. La solución resultante es extraída con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada es lavada con salmuera, secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida (eluyente: Hexanos / EtOAc 85:15 a 70:30) para proporcionar el producto

esperado (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4.34 g, 108%). RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.74 (2H, d, J = 6.2 Hz), 1.90 (1H, t, J = 6.3 Hz).

Etapa b intermediario 57

4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno

A una solución agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4.34g, 19.6mmol) en diclorometano (98mL) a 0 °C (273,15 °K) es adicionado tetrabromuro de carbono (6.5 g, 19.6 mmol) y trifenilfosfina (5.14 g, 19.6 mmol). La mezcla de reacción es agitada 16 h a la temperatura del cuarto. Luego, el solvente es removido y el sólido crudo es suspendido en hexanos / EtOAc 9:1 (100 mL) y filtrado sobre una almohadilla de sílica gel. La almohadilla es enjuagada con hexanos / EtOAc 9:1 (100 mL) y el filtrado es concentrado al vacío para proporcionar el producto esperado 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno (7.19 g, 129%) contaminado con bromoformo. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.53 (2H, s).

Etapa c intermediario 58

2-(4-Bromo-2-clorofenil)acetonitrilo

A una solución agitada de 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno (7.19 g, 25.3 mmol) en diclorometano (60 mL) y agua (60 mL) se adiciona bromuro de tetrabutilamonio (0.82g, 2.53 mmol). Cianuro de potasio (4.94g, 75.8mmol) en agua (60 mL) es luego adicionado. La solución resultante es agitada 4 h a la temperatura del cuarto y rápidamente se tornó en naranja. Una solución saturada de $NaHCO_3$ acuoso es luego adicionada y la mezcla es extraída con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada es lavada con salmuera, secada sobre $MgSO_4$ anhidro y filtrada sobre una almohadilla de sílica gel. La almohadilla es enjuagada con CH_2Cl_2 y el filtrado concentrado bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (5.38g, 92%) contaminado con

bromoformo. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.79 (2H, s).

Etapa d intermediario 59

2-(4-Bromo-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (1.11 g, 4.82mmol) en DMF anhidro (7.6 mL) se adiciona yoduro de metilo (0.63mL, 10.1 mmol). La solución es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60%, 0.63g, 15.7mmol) en 5 porciones durante 1 h. La mezcla de reacción es luego dejada en agitación para calentarla lentamente a temperatura del cuarto por 18 h. La solución se tornó en una pasta espesa y café naranja. Luego se adicionó lentamente agua (20 mL) y la solución es extraída con una solución 3:1 de hexano / Et₂O (3 x 25 mL). La capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida (eluyente: Hex / EtOAc 9:1 a 8:2) para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (0.79 g, 63%). RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.85 (6H, s).

Etapa e intermediario 60

2-(4-Acetil-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (2.85 g, 11.0 mmol) en THF anhidro (60 mL) a -78 °C (195,15 °K) se adiciona *n*-butil litio (2 M en *c*-hexano) (6.1 mL, 12.1 mmol). La mezcla de reacción es agitada a esta temperatura por 10 min., luego se adiciona *N*-metoxi-*N*-metil- acetamida (2.34mL, 22.0mmol) limpia y la solución es agitada por 10 min. a -78 °C (195,15 °K) y luego se calienta a la temperatura del cuarto por otra hora. Luego se adiciona lentamente salmuera ácida (60 mL) y la solución es extraída con EtOAc (3 x 60 mL). La capa orgánica es secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida (eluyente:

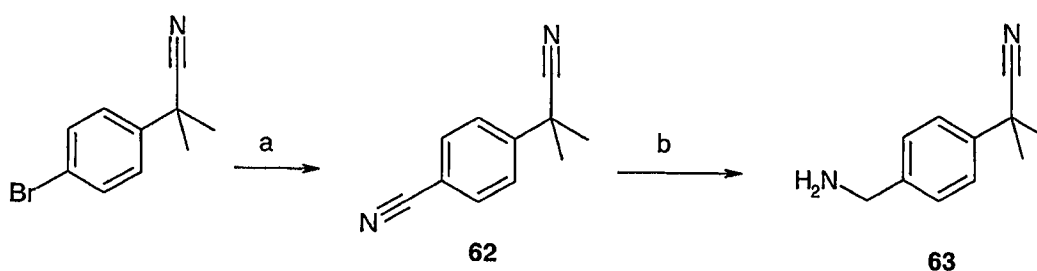
Hex / EtOAc 1:0 a 7:3) para proporcionar el producto esperado 2-(4-acetil-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (1.57g, 64%) como un aceite amarillo. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.56 (3H, s), 1.85 (6H, s).

Etapa f, intermediario 61

Clorhidrato de 2-(4-(1-aminoetil)-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo

A una solución agitada de 2-(4-acetil-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (1.57 g, 7.08 mmol) en amoníaco 7 M en solución de metanol (35 mL) se adiciona isopropóxido de titanio (IV) recientemente destilado (4.2 mL, 14.2 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación por 18 h a la temperatura del cuarto. Después de enfriar a 0 °C (273,15 °K), se adiciona borohidruro de sodio (0.40 g, 10.6 mmol) y la mezcla de reacción es agitada a 0 °C (273,15 °K) hasta que no se desprende más gas y luego a la temperatura del cuarto por 4 h. Luego se adiciona agua (40 mL) y el óxido de titanio es removido por medio de filtración en un embudo Buchner. El filtrado es extraído con EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante es disuelto en Et₂O (200 mL), lavado con salmuera, secado sobre MgSO₄ anhidro y filtrado. A esta solución luego se adiciona HCl 5 N en 2-propanol (1.8 mL, 8.85 mmol). El precipitado resultante es filtrado en un embudo Buchner y secado para proporcionar el clorhidrato 2-(4-(1-aminoetil)-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo deseado (1.17 g, 64%) como un sólido blanco. RMN H^1 (300 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 4.53 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.90 (6H, s), 1.66 (3H, d, J = 6.9 Hz). RMN C^{13} (75 MHz, CD₃OD): δ 142.5, 140.2, 136.0, 132.0, 130.1, 127.9, 52.0, 37.8, 28.4, 21.3.

Esquema 18 Síntesis de 2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a, intermediario 62

4-(1-ciano-1-metiletil)benzonitrilo

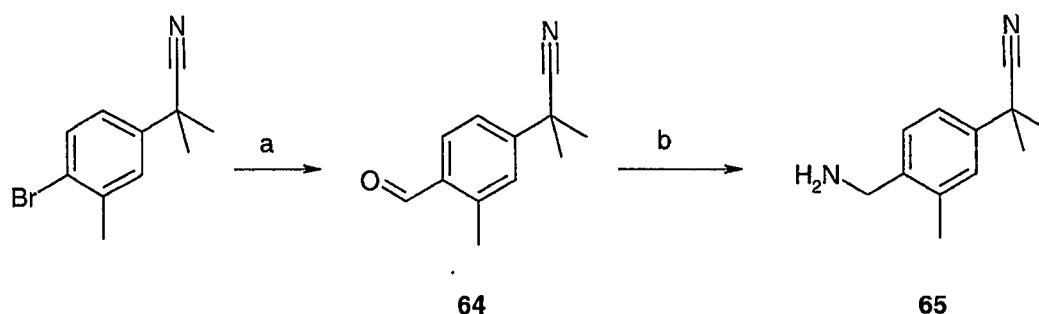
2-metil-2-(4-metilfenil)propanonitrilo (3.51 g, 15.7 mmol) es disuelto en DMF seco (10 mL). Se adicionan $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.02g, 17.2mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (906 mg, 5 mol%) y la mezcla es calentada a 100 °C (373,15 °K) por 3 horas. La mezcla de reacción es diluida con agua y el sólido es recuperado por medio de filtración. El residuo sólido es disuelto en metanol, filtrado para retirar las impurezas insolubles, concentrado al vacío y purificado por medio de MPLC de fase normal (SiO_2 , hexano a EtOAc), dando 4-(1-ciano-1-metiletil)benzonitrilo (2.28g, 13.4mmol, 85%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 7.73 (dt, $J=8.64$, 2.03 Hz, 2 H) 7.92 (dt, $J=8.69$, 2.00 Hz, 2 H).

Etapa b, intermediario 63

2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanonitrilo

4-(1-ciano-1-metiletil)benzonitrilo (2.28 g, 13.41 mmol) es disuelto en THF seco y la solución es enfriada a 0 °C (273,15 °K). Se adiciona Red-Al (solución al 85% en tolueno, 2.62 mL, 13.41 mmol del hidruro) y la reacción es agitada a 0 °C (273,15 °K) por 4 horas. La mezcla es apagada con metanol y concentrada al vacío. El residuo es disuelto en CH_2Cl_2 , lavado con 2 porciones de agua, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y evaporado a sequedad. El crudo es purificado por medio de MPLC en fase normal (SiO_2 , DCM a DCM/MeOH 3:1), dando 2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (900 mg, 5.17 mmol, 39%) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 4.00-4.05 (m, 2 H) 7.55 (q, $J=8.59$ Hz, 4 H) 8.35 (amplio s, 2 H).

Esquema 19 Síntesis de 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a, intermediario 64

2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3.31 g, 13.9 mmol) es disuelto en THF seco (80 mL). La mezcla es enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (195,15 °K) y se adiciona *tert*-BuLi (1.7 M en pentano, 18 mL, 30.6 mmol). Después de 30 minutos, la reacción es apagada con DMF (10 mL), los volátiles son evaporados y el residuo es purificado por medio de MPLC en fase normal (SiO_2 , heptano a heptano/EtOAc 3:1), dando 2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1.89 g, 10.2 mmol, 73 %) como un líquido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.70 (s, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 7.49 (s, 1 H) 7.55 (dd, $J=8.01, 2.15$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

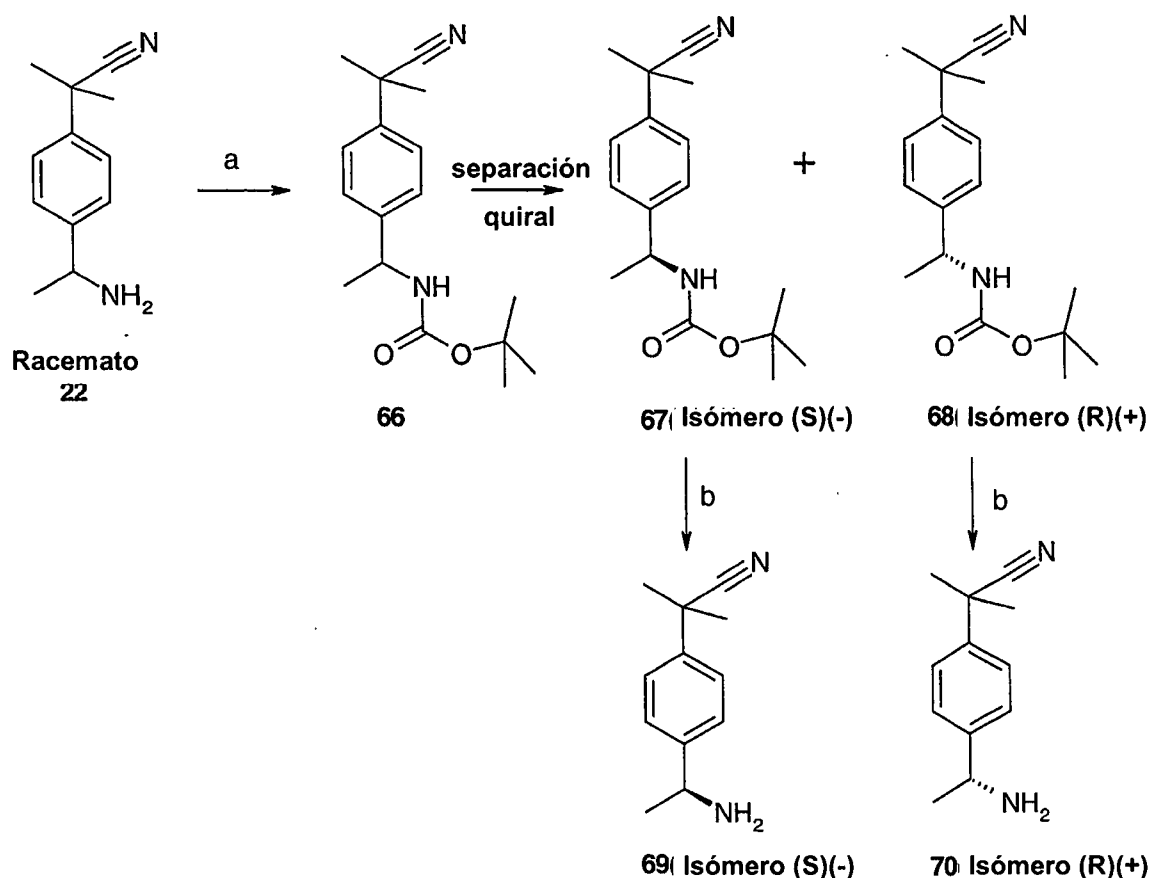
Etapa b, intermediario 65

2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo

2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo 1.89g, 10.2mmol) es disuelto en 50 mL de NH_3 7 M en MeOH. Se adiciona $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6 mmol, 20 mmol) y la mezcla es agitada por 3 horas a la temperatura del cuarto. Se adiciona NaBH_4 (0.6 g, 15 mmol) y la reacción es dejada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla es apagada por medio de la adición de 25 mL de NH_4OH 2 M. El precipitado resultante es retirado por filtración y lavado con EtOAc. Las fases son separadas, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada a sequedad, dando 2-[4-

(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (1.325 g, 7.09 mmol, 87%). El producto crudo es empleado sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.64 (s, 6 H, primer rotámetro) 1.65 (s, 6 H, segundo rotámetro) 2.28 (s, 3 H, primer rotámetro) 2.29 (s, 3 H, segundo rotámetro) 3.32 (amplio s, 2 H) 3.67 (s, 2 H, primer rotámetro) 3.68 (s, 2 H, segundo rotámetro) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.36 - 7.40 (m, 1 H).

Esquema 20 Separación de (S)-(-)-2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo del (R)-(+)-2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo



Etapa a, intermediario 66, 67 y 68.

N-[1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo racémico (1 g, 3.97 mmol) en THF (12 mL) se adiciona Et_3N (2.22 mL, 15.9 mmol). Dicarbonato de di-terc-butilo (0.87 g, 3.97 mmol) en THF (2 mL) es adicionado gota a gota y la mezcla de reacción es agitada

a la temperatura del cuarto por 18 h. La mezcla resultante es filtrada sobre una almohadilla de sílica gel y enjuagada con una solución 1:1 de EtOAc y hexano. El filtrado es concentrado bajo presión reducida y el producto crudo es dejado en reposo hasta que se solidifica. Este último es purificado por medio de recristalización en 30 mL de hexano para proporcionar el compuesto deseado N-[1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (0.87 g, 68%) como un sólido blanco. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7.44-7.41 (2H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 4.80 (2H, s), 1.71 (6H, s), 1.44 (3H, s) 1.42 (9H, s).

Los dos enantiómeros 67 y 68 son separados en una columna quiral CHIRALPAK® AY® empleando una mezcla de eluentes 9:1 Hexano : IPA a 25 °C (298,15 °K) con el detector UV ajustado a 220 nm. Los dos enantiómeros tenían valores de medidas de rotación óptica $[\alpha]_D = -76.2^\circ$ (1.36, MeOH) para el isómero 67 y de $[\alpha]_D = +78.7^\circ$ (c=1.20, MeOH) para el isómero 68.

Etapas b, intermediario 69 (el mismo procedimiento es llevado a cabo para obtener 70 a partir de 68).

S(-)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo

Cloruro de hidrógeno (34.7 mL, 138.70 mmol) 4M en dioxano se adiciona a una solución de (-) N-[1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo 67 (8.00 g, 27.74 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es agitada por 2 horas y el solvente es concentrado a sequedad. El residuo es suspendido en EtOAc (45 mL) y agitado por 1 hora. El sólido es recolectado y secado al aire para proporcionar la sal HCl de (S)-2-(4-(1-aminoetil)fenil)-2-metilpropanonitrilo (6.08 g, 97%) como un sólido blanco. El material es suspendido en MTBE (80 mL) y se adiciona NaOH 2M (40 mL). La mezcla es agitada suavemente por 1 hora y la fase orgánica es separada. La fase acuosa es extraída con MTBE (40 mL). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhidro y el solvente es concentrado para proporcionar el producto esperado S(-)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo (4.88 g, 93 %) como aceite de incoloro. RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.39

(d, $J=6.64$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.63 (m, 2 H) 1.68 - 1.76 (m, 6 H) 4.14 (q, $J=6.64$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) EM (ESI) $(M+H)^+$ 188.9. $[\alpha]_D = -21.0^\circ$ (1.44, EtOH)

Para el otro isómero 70 obtenido por el procedimiento que se describió anteriormente $[\alpha]_D = +19.0^\circ$ ($c=0.39$, EtOH)

Confirmación de la configuración absoluta del intermediario **69** y **70** empleando *Dicroísmo Circular Vibracional (VCD)*.

Descripción corta:

Esta técnica involucra el cálculo de los espectros del VCD de los enantiómeros puros para los cuales se necesita determinar la configuración absoluta. Estos espectros calculados son luego comparados con los espectros del VCD experimentales obtenidos a partir de las sustancias quirales. Emparejar características espectrales específicas constituye una confirmación de la configuración absoluta de los enantiómeros.

Simulaciones Espectrales Computacionales:

Una búsqueda de Monte Carlo de la mecánica molecular de los conformeros de baja energía para 69 fue llevada a cabo empleando el *MacroModel* dentro de la interface gráfica *Maestro* (Schrödinger Inc.). Los 12 conformeros de más baja energía identificados son empleados como puntos de partida y minimizados empleando la teoría de densidad funcional (DFT) dentro del *Gaussian03*.

Estructuras optimizadas, frecuencias/intensidades vibracionales armónicas, fuerzas rotacionales del VCD, y energías libres en la STP (incluyendo las energías de punto cero) fueron determinadas para cada uno de los conformeros. En estos cálculos, se empleó la correlación funcional de densidad – intercambio de la aproximación generalizada del gradiente (GGA) B3LYP. Específicamente, la GGA es la combinación del intercambio funcional de Becke (el intercambio funcional híbrido HF/DFT de 3 parámetros [B3]) {Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 93, 98, 5648} con la correlación funcional dinámica de Lee, Yang, y Parr (LYP) {Lee, C; Yang,

W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785}. Se emplea el conjunto de bases 6-31G* (Hariharan, P.C.; Pople, J.A. *Theor. Chim. Acta*, 1973, 28, 213}.

Los espectros de infrarrojo y VCD para cada conformero son generados a partir de los archivos resultantes del Gaussian 03 empleando uno de una variedad de programas de computador para ajustarse a las figuras lineales de Lorentz (ancho de línea de 5 cm^{-1}) para los espectros computados. De esta forma, pueden realizarse comparaciones directas entre los espectros simulados y los experimentales.

Experimental:

30 mg de 69 y 70, respectivamente, fueron disueltos en 0.28 mL de d_6 -dmso. Las soluciones fueron cargadas, de manera individual, dentro de una celda de infrarrojo de BaF_2 de 0.1 mm para análisis a una resolución 4 cm^{-1} empleando un protocolo de barrido de VCD, de fuente dual, de 5 horas. Todos los análisis fueron llevados a cabo empleando el instrumento ChiralIR^{MR} de BioTools, Inc. El instrumento incorporó un modulador sencillo foto-elástico ajustado para modulación de la polarización a 37.024 kHz con retardo de $\lambda/4$ (optimizado para adquisición de la región espectral centrada alrededor de 1400 cm^{-1}). Se empleó la amplificación cerrada por dentro con una constante de tiempo de $30\mu\text{s}$, y un filtro de paso alto de 20 kHz y de paso bajo de 4 kHz.

Resultados:

La comparación de los espectros de infrarrojo de dicroísmo circular vibracional (VCD) frente a los espectros de VCD predichos (obtenidos a través de cálculos de mecánica molecular y teoría funcional de densidad) indicaron que la estructura era consistente con las propuestas de configuración *S* para el intermediario 69 y de configuración *R* para el intermediario 70.

Esquema 21 Síntesis enantioselectiva de S(-)-2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo

a 15°C (276,15 a 278,15 °K)). Después de que se completa la adición, la mezcla de reacción es agitada por 15 minutos. MeOH (2 mL) es cargado para ensayar la presencia de hidruro residual – no se observa desprendimiento de hidrógeno. A la mezcla se le permite calentar a temperatura ambiente y es transferida a un frasco de Erlenmeyer de 500 mL. El fbr es enjuagado hacia delante con 160 mL de MTBE. La mezcla resultante es agitada de forma vigorosa por 5 minutos. Salmuera (10 mL) es cargada porción por porción durante un período de 2-3 minutos para inducir la precipitación del reactivo de titanio. La suspensión formada es agitada de forma vigorosa por 30 minutos y luego es filtrada a través de una almohadilla espesa de arena. La almohadilla de arena es lavada con 3 x 30 mL de MTBE. El filtrado combinado es agitado con 150 mL de salmuera por otra hora para producir una mezcla bifásica espesa, la cual es transferida a un embudo de separación. La capa acuosa inferior es removida y la capa orgánica superior es filtrada a través de una almohadilla de celita. El filtrado es evaporado a sequedad para dar el producto esperado *N*-{(S,S)-1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (11.1 g) como un jarabe de color amarillo. Se asume que este material es 100% puro y es empleado directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional

Como lo reportó Ellman (Ellman & coworkers Tetrahedron, 40 (1999) 6709-6712), el producto crudo consiste de una mezcla de 2 diastereoisómeros, predominando uno de ellos. La proporción de estos dos isómeros representa el grado de asimetría inducido por el grupo quiral sulfinilo. Típicamente, la proporción observada para esta reducción se encuentra en el rango de 92: 8 a 95: 5, como se muestra por los análisis de HPLC y RMN H^1 de la mezcla del producto crudo.

RMN H^1 400 MHz (CLOROFORMO-D) δ : 1.26 (s, 9H), 1.53 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.75 (s, 6H), 4.52-4.62 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8 Hz).

Etapa b, intermediario 72

A un fbr de 250 mL equipado con una barra magnética de agitación que contiene la sulfinamida substituida (11.1 g, 1 eq, se asume que es 100% pura) preparada en la etapa anterior se añade dioxano (28.3 mL). La

solución resultante es enfriada a 0 – 5 °C (273,15 - 278,15 °K) en un baño de hielo - agua mientras que es agitada de forma vigorosa. A esta solución se carga, por medio de jeringa, HCl en dioxano (28.3 mL, 3 equivalentes) en una porción. El sólido blanco comienza a precipitarse de la solución de manera inmediata. La suspensión resultante es agitada a 0 - 5°C (273,15 - 278,15 °K) (temperatura del baño) por otros 10 minutos para producir una suspensión sólido – líquido blanca espesa. El baño de enfriamiento es removido en este punto. Una muestra pequeña de la mezcla de reacción es retirada y analizada por medio de tlc. Toda la sulfinamida de partida es consumida.

La mezcla es diluida con EtOAc (28.3 mL) y agitada por otros 5 minutos a temperatura ambiente. El sólido blanco es luego recolectado por medio de filtración con succión. El frasco es enjuagado hacia delante con 2 x 10 mL de EtOAc. La torta filtrante es lavada con otros 2 x 10 mL de EtOAc y luego es secada por succión bajo una corriente de nitrógeno. La torta filtrante es secada adicionalmente a 40-45 °C (313,15 – 318,15 °K) en un horno al vacío durante la noche para dar 4.28 g de un sólido blanco cristalino. El análisis de este material por espectroscopia de RMN H^1 mostró solo la presencia del clorhidrato de la amina deseada.

De acuerdo con nuestra observación, la pureza óptica de esta amina quiral, correlacionada directamente a la proporción de los dos precursores de sulfinamida diastereoisoméricos substituidos, se encuentra en el rango de 84 a 90% e.e. Estos números permiten asumir que la etapa final del tratamiento con HCl no tiene impacto en la pureza óptica de la amina.

RMN H^1 400 MHz (CLOROFORMO-D) δ 1.20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.73 (AB q, 1 H, J = 14, 6 Hz), 4.50 (br. s, 1H), 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.41 (d, 2H, J = 8 Hz).

La sal HCl de la amina (3.12 g, 13.89 mmol, 1 eq) es disuelta en 26 mL de agua en un fbr de 100 mL con agitación magnética suave. Se adiciona hidróxido de sodio acuoso 2 M (7.6 mL, 1.1 equivalentes) a esta solución para ajustar su pH resultante a 13-14, conduciendo a la formación de una emulsión ligera. MTBE (26 mL) es cargado a esta emulsión y la mezcla resultante es agitada de forma vigorosa. La capa orgánica superior

es recolectada y la capa acuosa es diluida con salmuera (15 mL) seguida por extracción con otros 26 mL de MTBE. Las capas orgánicas son combinadas, lavadas con salmuera (15 mL) y luego son secadas sobre sulfato de sodio anhidro. La remoción del agente secante por medio de filtración y la evaporación del filtrado a sequedad dieron la amina como un aceite ligero de color amarillo pálido.

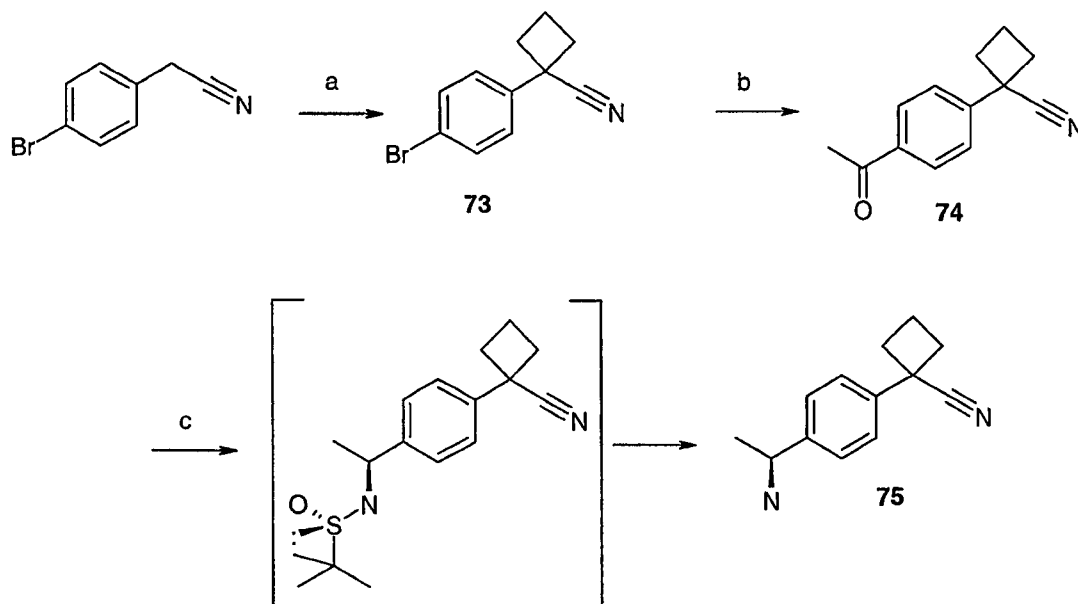
El aceite obtenido anteriormente es disuelto en acetona (26 mL) y agitado bajo nitrógeno. Una solución de ácido (+)-mandélico (2 g, 0.95 equivalentes con respecto a la sal HCl de la amina empleada) en acetona (15 mL) preparada en un recipiente separado es cargada a la amina. El recipiente es enjuagado hacia delante con más acetona (5 mL). La precipitación de un sólido cristalino (la sal) ocurrió rápidamente para dar una suspensión blanca pesada. Esta suspensión es agitada por 15 minutos y luego es enfriada a 0 – 5 °C (273,15 - 278,15 °K) y agitada por otros 30 minutos. El sólido blanco es recolectado por medio de filtración con succión y lavado con acetona (2 x 10 mL). La torta es secada en un horno al vacío a 40 – 45 °C (313,15 – 318,15 °K) durante la noche (~16 horas) para suministrar 3.67g (77%) de la sal del ácido (+)-mandélico como un sólido cristalino blanco.

El análisis por espectroscopia de RMN H^1 del anterior producto aislado en cloroformo deuterado indicó que solo un enantiómero de la amina está presente.

Un fbr de 2 L equipado con una salida de vapor agitado es cargado con la sal del ácido mandélico (50.8 g, 149.3 mmol, 1 eq) y MTBE (1 L, 6.5 partes) para producir una suspensión. A esta suspensión bajo agitación moderada se adiciona una solución de NaOH (1 M, 672 mL, 672 mmol, 4.5 equivalentes). La mezcla bifásica resultante es agitada de forma vigorosa a la temperatura del cuarto por un período de 30 minutos y luego es transferida a un embudo de separación. Las capas son separadas. La capa acuosa es diluida con 500 mL de salmuera y extraída con MTBE (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$. La remoción del agente secante seguida por evaporación del filtrado a sequedad dio la amina libre como un aceite ligero amarillo. (27.7g, 99%)

RMN H^1 400 MHz (CLOROFORMO-D) δ 1.20 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 1.70 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.73 (AB quarteto, 1 H, $J = 14, 6$ Hz), 4.50 (br. s, 1H), 7.17 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.41 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

Esquema 22 Síntesis enantioselectiva de (-)-1-[4-[1-aminoetil]fenil]ciclobutano-1-carbonitrilo



Etapa a, intermediario 73

1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 12.24 g, 255 mmol) en DMSO anhidro (240 mL) se adiciona gota a gota 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (20.0 g, 102 mmol) disuelto en DMSO anhidro (40 mL). Después de 45 min, la mezcla de reacción es enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adiciona lentamente 1,3- dibromopropano (30.9 g, 15.5 mL, 153 mmol) disuelto en DMSO anhidro (40 mL) para mantener la temperatura por debajo de 45 °C (318,15 °K). La mezcla de reacción es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto y vertida en agua fría (1.2 L). El producto es extraído con CH_2Cl_2 (6 x 100 mL), secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto es purificado por medio de cromatografía rápida eluyendo con hexano:EtOAc (100% a 95:5) para proporcionar el producto esperado 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (9.9 g, 41%) como un aceite amarillento. RMN H^1 (300 MHz,

COLORFORMO-D): δ 7.57-7.49 (2H, m), 7.33-7.24 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.66-2.34 (3H, m), 2.15-1.99 (1H, m).

Etapa b, intermediario 74

1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo

A una solución agitada de 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (2.8 g, 11.9 mmol) en THF anhidro (70 mL) a -78°C ($195,15^{\circ}\text{K}$) se adiciona *n*-butil litio (2 M en *c*-hexano) (7.44 mL, 14.9 mmol). La mezcla de reacción es agitada a esa temperatura por 10 min., luego se añade *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (2.50 mL, 23.8 mmol) y la solución es luego dejada para que se caliente a la temperatura del cuarto durante 1 h. Una mezcla de salmuera (30 mL) y HCl 1 N (15 mL) es luego adicionada lentamente y la solución es extraída con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica es secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida empleando un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexano para dar 1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo (1.35 g, 57%) como un aceite amarillento. RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ 8.03- (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 2.94-2.81 (2H, m), 2.71-2.57 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.57-2.40 (1H, m), 2.18-2.05 (1H, m).

Etapa c, intermediario 75

(-)-1-[4-[1-aminoetil]fenil]ciclobutano-1-carbonitrilo

A 1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo (8.6 g, 43.2 mmol) y THF anhidro (85 mL) con (S)-(-)-terc-butilsulfonamida (5.7 g, 1.1 equivalentes) se adiciona tetraetóxido de titanio (18 mL, 2 equivalentes). La mezcla resultante es calentada a reflujo bajo nitrógeno y mantenida en reflujo por 18 horas. Una alícuota es retirada y analizada para determinar la terminación de la reacción.

La mezcla es enfriada a la temperatura del cuarto y luego a $0 - 5^{\circ}\text{C}$ ($273,15 - 278,15^{\circ}\text{K}$). Se adiciona borohidruro de sodio (2.4 g, 1.5 equivalentes) a la mezcla de reacción en pequeñas porciones durante un período de 10 minutos. A la mezcla resultante se le permite calentar a la temperatura del

cuarto durante 1 hora y la agitación a la temperatura del cuarto es continuada por otras 3 horas.

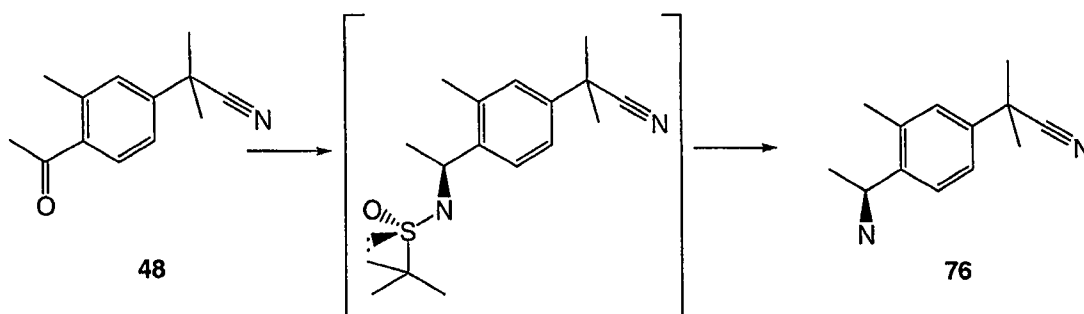
La reacción es apagada con la adición de acetona (19 mL, 6 equivalentes) y la mezcla resultante es diluida con salmuera (25 mL). Con agitación moderada, se adiciona MTBE (80 mL) y la agitación es continuada por ~15 minutos. La mezcla bi-capa obtenida es filtrada a través de un embudo sinterizado empacado con Celita. La capa orgánica es recolectada y es secada sobre sulfato de magnesio anhidro. Evaporada esta solución orgánica a sequedad bajo presión reducida proporciona la sulfinamida quiral substituida deseada como un jarabe viscoso (13.3 g). Este material crudo es empleado sin purificación adicional.

La sulfinamida quiral cruda (13.3 g) obtenida anteriormente es disuelta en dioxano (130 mL) con agitación moderada en un fbr. A la mezcla resultante se carga HCl 4 M en dioxano (32.8 mL, 3 equivalentes) y la agitación es continuada a la temperatura del cuarto durante la noche (~16 horas). La mezcla de reacción es evaporada a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido es triturado con EtOAc (100 mL) por 1 hora. El sólido blanco es filtrado y lavado. El secado de la torta filtrante en un horno al vacío durante la noche proporciona la amina quiral esperada (-)-1-[4-[1-animoetil]fenil]ciclobutano-1-carbonitrilo (5.0 g) en su forma clorhidrato como un sólido blanco.

Datos de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (3 H, d, $J = 8$ Hz), 1.94-2.07 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 4.44 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.52 (2H, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.40 - 8.90 (3H, m).

Antes de la reacción de acoplamiento para obtener los ejemplos quirales finales, la base libre del intermediario 75 es generada empleando el procedimiento subrayado en la etapa b descrito en la preparación del intermediario 72.

Esquema 23 Síntesis enantioselectiva de (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metil-propanonitrilo



A 2-(4-acetil-3-metil-fenil)-2-metil-propanonitrilo (1.47 g, ensayo estimado 80% $\Rightarrow$ 5.8 mmol) y THF anhidro (12 mL, 10 partes) con (S)-(-)-terc-butilsulfinamida (0.7g, 1 equivalentes) se adiciona tetraetóxido de titanio (2.4 mL, 2 equivalentes). La mezcla resultante es calentada a reflujo bajo nitrógeno y mantenida por 22 horas (durante la noche) seguida por agitación a la temperatura del cuarto durante el fin de semana. El análisis de la mezcla de reacción indica que la reacción se ha completado.

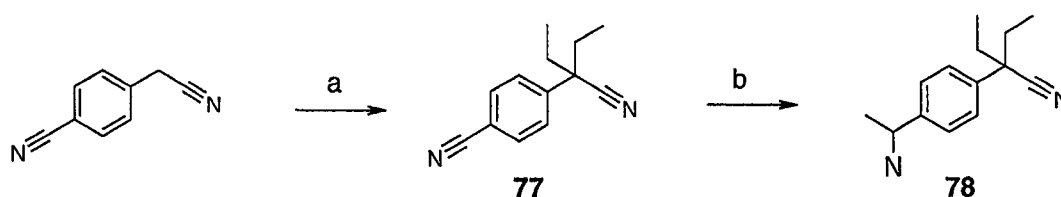
Con agitación moderada, la mezcla de reacción es enfriada a 0 – 5 °C (273,15 - 278,15 °K) (baño de hielo - agua). Se adiciona borohidruro de sodio (0.35 g, 1.5 equivalentes) a la mezcla de reacción en pequeñas porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante es agitada por 3 horas a 0 – 5 °C (273,15 - 278,15 °K) y luego se le permite calentar lentamente a la temperatura del cuarto. La agitación a la temperatura del cuarto es continuada por otra hora.

Después de enfriar la mezcla a 0 – 5 °C (273,15 - 278,15 °K), la reacción es apagada por la adición de acetona (2 mL, 6 equivalentes) y la mezcla resultante es diluida con salmuera (4 mL). Con agitación moderada, se adiciona MTBE (20 mL) y la agitación es continuada por 10 minutos. Esta mezcla acuosa – orgánica es filtrada a través de una almohadilla de Celita. La fase orgánica es recolectada y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de esta solución orgánica a sequedad bajo presión reducida proporcionó la sulfinamida quiral substituida deseada como un jarabe viscoso amarillo (1.88 g). El espectro de RMN H^1 de este material muestra la presencia de la sulfinamida substituida deseada como el mayor producto junto con otras impurezas. Se asume que este material crudo obtenido es 100 % puro y es empleado sin purificación adicional.

La sulfonamida quiral cruda (0.28 g, 0.4 mmol) obtenida anteriormente es disuelta en dioxano (3 mL) con agitación moderada en un fbr. A la solución formada se carga HCl 4 M en dioxano (0.7 mL, 3 equivalentes) y la mezcla resultante es agitada a la temperatura del cuarto por 30 minutos para generar una suspensión blanca pesada. Esta suspensión es evaporada a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido es triturado con EtOAc (10 mL) por 10 minutos. El sólido blanco es recolectado por medio de filtración y lavado con más EtOAc. El secado al aire de la torta filtrante a la temperatura del cuarto proporciona el clorhidrato de la amina quiral deseada (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metil-propanonitrilo como un polvo blanco (95 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.48 (3 H, d, $J = 8$ Hz), 1.68 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.53 (1H, ABq, $J = 16, 8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.44 (1H, d de d, $J = 8, 2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.8 - 9 (m sin resolver, intercambiado con D_2O).

Esquema 24 síntesis de 2-[4-(1-Aminoetil)fenil]-2-etilbutanonitrilo



etapa a intermediario 77

4-(1-Ciano-1-etilpropil)benzonitrilo.

4-Cianometilbenzonitrilo (1.02 g, 7.18 mmol) y yoduro de etilo (2.25 g, 14.4 mmol) son adicionados a DMF (20.0 mL), y la solución resultante es enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (273,15 $^{\circ}\text{K}$). NaH (576 mg, 14.4 mmol) se adiciona en porciones. La mezcla es calentada a la temperatura del cuarto y luego agitada por 3 horas. Se adiciona agua (100 mL), y la fase acuosa es extraída con EtOAc (4 veces con 50.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO_4 , filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de cromatografía de sílica gel Combi-

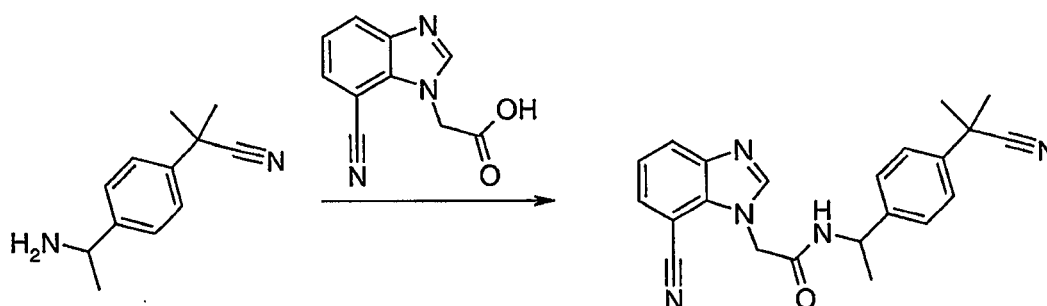
Flash, eluyendo con mezclas de heptano y EtOAc (100/0 a 70/30), (936 mg, 5.51 mmol, 77%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.77 (t, $J=7.42$ Hz, 6 H) 1.89 - 2.14 (m, 4 H) 7.64 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H) 7.92 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H).

Etapas b intermediario 78

2-[4-(1-Aminoetil)fenil]-2-etilbutanonitrilo.

4-(1-Ciano-1-etilpropil)benzonitrilo (936 mg, 5.51 mmol) se adiciona a THF (20.0 mL), y la solución resultante es enfriada a -78°C (195,15 °K). Se adiciona MeLi (3.44 mL, 5.51 mmol), y la solución es agitada por 20 minutos. NaBH_4 (208 mg, 5.51 mmol) es mezclado en MeOH (20.0 mL) y adicionado a la primera solución. La solución resultante es calentada a la temperatura del cuarto y agitada por 1 hora. Se adiciona HCl 1N (50.0 mL) seguido por NaOH 1N (60.0 mL). La fase acuosa es extraída con EtOAc (4 veces 50.0 mL) y las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO_4 , filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5u) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (10 mM NH_4CO_3) B = MeCN, (528 mg, 2.44 mmol, 44%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.77 (t, $J=7.32$ Hz, 6 H) 1.22 (d, $J=6.45$ Hz, 3 H) 1.82 - 2.07 (m, 4 H) 3.97 (q, $J=6.64$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H).

Ejemplo 1:

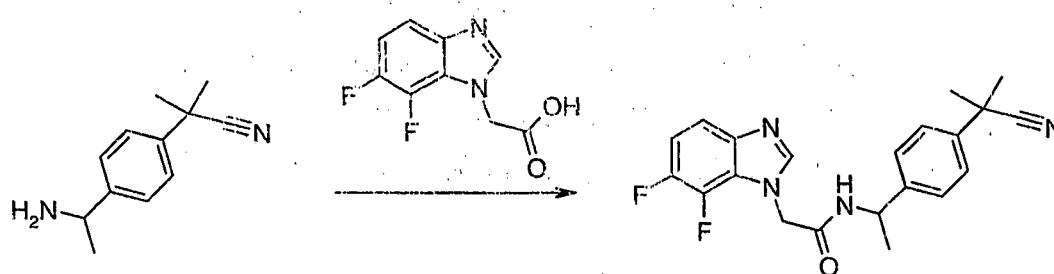


(R)(+) y (S)(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida.

Clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo preparado de acuerdo con el esquema 6 (557 mg, 2.49 mmol), ácido (7-ciano-1H-benzimidazol-1-il) acético (500 mg, 2.49 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3 y DMAP (601 mg, 4.97 mmol) son mezclados en DMF (10.0 mL). Se adiciona HATU (945 mg, 2.49 mmol), y la mezcla es agitada por 18 horas. La mezcla de reacción es filtrada y luego purificada en HPLC EM: CL EM prep de Waters, Velocidad de flujo: 27 mL/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05 %) B = MeCN, Gradiente empleado 40% a 70% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas, se adiciona NaOH 1N y el compuesto deseado es extraído con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida para dar el producto (610 mg, 1.64 mmol, 66%). RMN ^1H (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 4.98 - 5.09 (m, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=8.20, 0.98 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.89 (d, J=7.62 Hz, 1 H), EM [M+H], calculado: 372.2, encontrado: 372.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Inc., Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna ® : Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático $[\alpha]_D = -156$ (c=8.2, MeOH) y $[\alpha]_D = +136$ (c=13.4, MeOH).

Ejemplo 2:



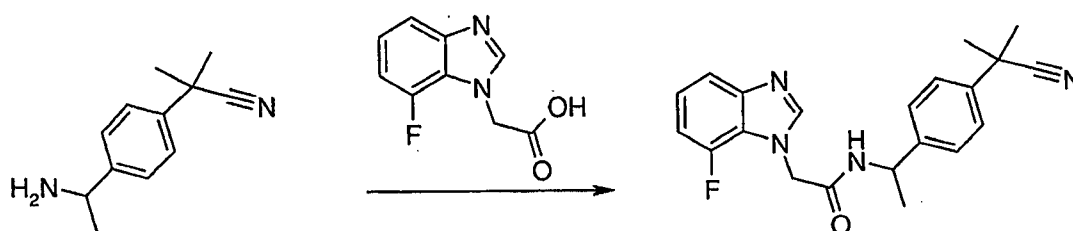
(R)(+) y (S)(-)-N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar ácido

(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (500 mg, 2.36 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (525 mg, 2.36 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 6, DMAP (570 mg, 4.71 mmol) y HATU (896 mg, 2.36 mmol) en DMF (10.0 mL). El producto es purificado en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05 %) B = MeCN, Gradiente empleado 40% a 60% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas, se adiciona NaOH 1 N y el compuesto deseado es extraído con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida para dar el producto (450 mg, 2.36 mmol, 50%). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 1.49 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 5.03 (m, 1 H) 5.20 (m, 2 H) 7.30 (dt, $J=11.23, 8.98, 7.32$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 3 H) 8.56 (s, 1 H) EM [M+H], calculado: 383.2, encontrado: 383.3.

HRMS(ESI+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ 383.16779 [M+H] $^+$ encontrado 383.16782

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Inc., Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = *i*-PrOH (DEA al 0.1 %), isocrático 80%A, 30%B. $[\alpha]_{\text{D}} = -160$ ($c=5.4$, MeOH) y $[\alpha]_{\text{D}} = +164$ ($c=6.0$, MeOH).



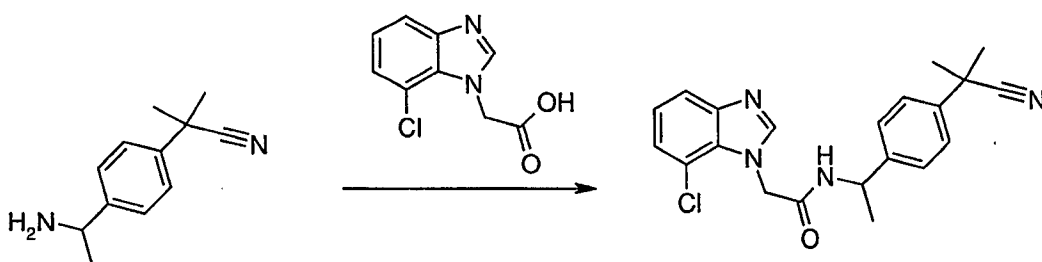
Ejemplo 3

(R)(+) y (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar ácido (7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (200 mg, 1.03 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 5, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (231 mg, 1.03 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 6, DMAP (249 mg, 2.06 mmol) y HATU (391 mg, 1.03mmol) en DMF (4.0 mL). El producto es purificado en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05 %) B = MeCN, Gradiente empleado 30% a 50% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas, se adiciona NaOH 1 N y el compuesto deseado es extraído con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida para dar el producto (226 mg, 0.621 mmol, 60%). RMN H^1 (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 1.48 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03 (q, $J=6.90$ Hz, 4 H) 5.09 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H) 5.14 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H) 7.00 (dd, $J=11.43, 8.11$ Hz, 1 H) 7.20 (td, $J=8.11, 4.88$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.10 (s, 1 H); EM [M+H], calculado: 365.2, encontrado: 365.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Inc., Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático

Ejemplo 4:



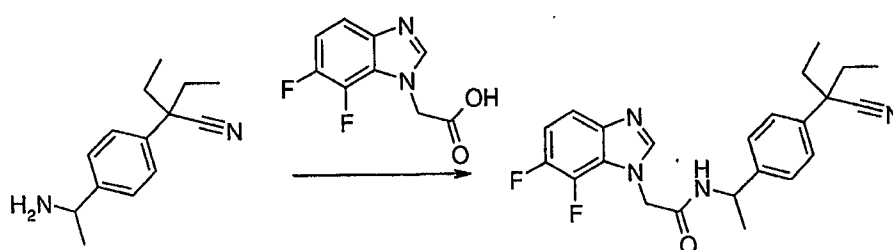
(R) (+) y (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar ácido (7-

cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (100 mg, 0.48 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 1, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (107 mg, 0.48 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 6, DMAP (115 mg, 0.95 mmol) y HATU (181 mg, 0.48 mmol) en DMF (2.0 mL). El producto es purificado en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05 %) B = MeCN, Gradiente empleado 40% a 70% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas y secadas por congelación para dar el producto deseado como la sal de TFA (50 mg, 0.100 mmol, 21%). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 1.48 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03 (q, $J=6.71$ Hz, 1 H) 5.21 - 5.34 (m, 2 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H) 7.38 (d, 2 H) 7.46 (d, 2 H) 7.59 (dd, $J=7.52, 1.27$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H); EM [M+H], calculado: 381.1, encontrado: 381.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Inc., Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 5:



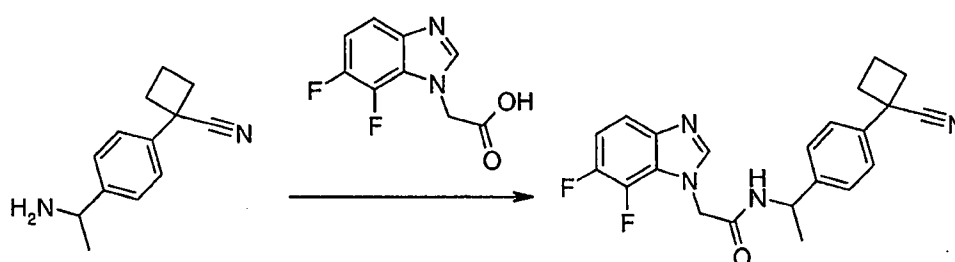
(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

2-[4-(1-Aminoetil)fenil]-2-etilbutanonitrilo (520 mg, 2.41 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 24, ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (510 mg, 2.41 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2 y Et_3N (731 mg, 7.22 mmol, 1.00 mL) son mezclados en MeCN (15.0 mL). Se adiciona HATU (915 mg, 2.41 mmol) y la mezcla es agitada por 2 horas. Se adiciona NaOH 1N (40.0 mL), y la fase acuosa es extraída con EtOAc (4 veces 40.0 mL). Las fases orgánicas combinadas son secadas con MgSO_4 ,

filtradas y concentradas en el rotaevaporador. El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5 μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (10 mM NH₄CO₃) B = MeCN, (804 mg, 1.96 mmol, 81%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.77 (t, J=7.32 Hz, 6 H) 1.40 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.83 - 2.13 (m, 4 H) 4.96 (ddd, J=14.65, 7.23, 7.03 Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 7.21 (ddd, J=11.57, 8.93, 7.62 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 4 H) 7.45 (ddd, J=8.84, 3.86, 0.78 Hz, 1 H) 8.19 - 8.22 (m, 1 H) 8.83 (d, J=8.01 Hz, 1 H); EM [M+H], calculado: 411.0, encontrado: 411.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel AD 21 x 250 mm (20 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = *i*-PrOH (DEA al 0.1 %), $\alpha_D = -149$ (c=3.2, MeOH) y $\alpha_D = +178$ (c=3.4, MeOH).

Ejemplo 6



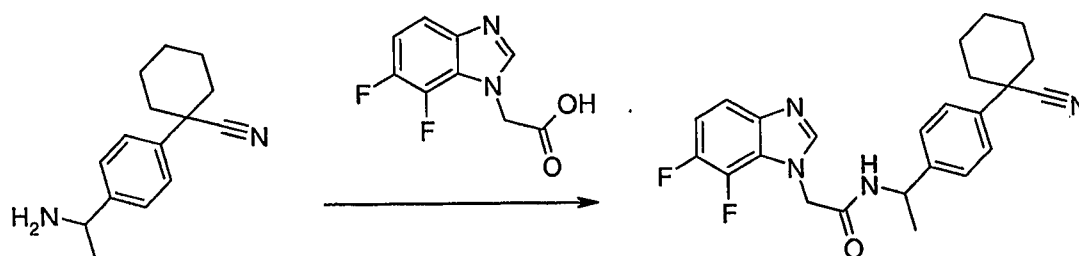
(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (212 mg, 1.00 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo (200 mg, 1.00 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 9, Et₃N (304 mg, 3.00 mmol, 0.418 mL) y HATU (280 mg, 1.00 mmol) en MeCN (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5 μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH₄CO₃ 10 mM) B = MeCN, (220 mg, 0.558 mmol, 56%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.39 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.91 - 2.05

(m, 1 H) 2.16 - 2.34 (m, 1 H) 2.53 - 2.64 (m, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 4.87 - 5.01 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 7.11 - 7.31 (m, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 5 H) 8.19 (s, 1 H) 8.84 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H); EM $[M+H]$, calculado: 395.0, encontrado: 395.2.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), $\alpha_D = -135$ (c=0.57, MeOH) y $\alpha_D = +199$ (c=4.1, MeOH).

Ejemplo 7

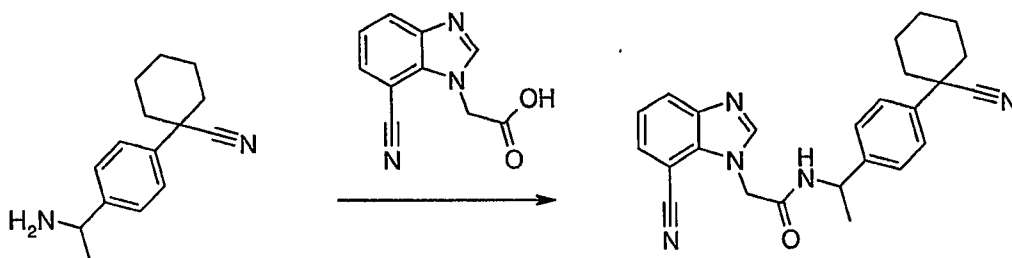


(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (233 mg, 1.10 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclohexanocarbonitrilo (250 mg, 1.10 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 11, Et₃N (111 mg, 1.10 mmol, 0.153 mL) y HATU (418 mg, 1.10 mmol) en MeCN (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5 μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH₄CO₃ 10 mM) B = MeCN, (336 mg, 0.796 mmol, 72%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.23-1.35 (m, 1H) 1.51 - 1.69 (m, 2 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 4 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 7.14 - 7.28 (m, 1 H) 7.37 (d, $J=8.40$ Hz, 2 H) 7.42 - 7.53 (m, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.83 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H); EM $[M+H]$, calculado: 424.0, encontrado: 423.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), $\alpha_D = -151$ (c=5.6, MeOH) y $\alpha_D = +194$ (c=2.8, MeOH).

Ejemplo 8



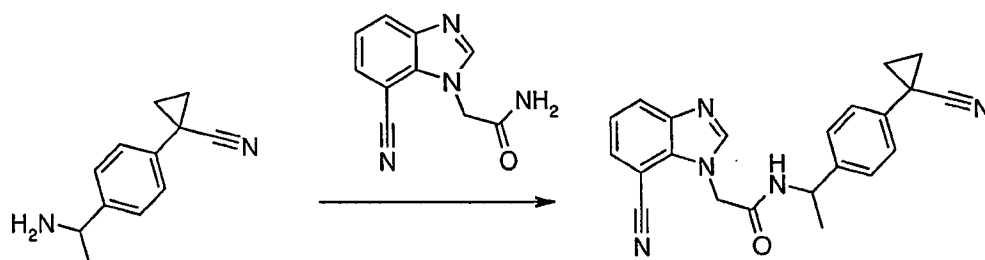
(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida.

2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (216 mg, 1.08 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclohexanocarbonitrilo (246 mg, 1.08 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 11, Et₃N (328 mg, 3.24 mmol, 0.452 mL) y HATU (411 mg, 1.08 mmol) en MeCN (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5 μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH₄CO₃ 10 mM) B = MeCN, (443 mg, 1.08 mmol, cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.22 - 1.36 (m, 1 H) 1.39 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.77 - 1.89 (m, 4 H) 1.98 - 2.08 (m, 2 H) 4.88 - 5.02 (m, 1 H) 5.24 (dd, J=24.61, 17.77 Hz, 2 H) 7.35 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.20, 0.78 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.85 (d, J=7.81 Hz, 1 H); EM [M+H], calculado: 412.0, encontrado: 412.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250

mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), $\alpha_D = -208$ (c=2.2, MeOH) y $\alpha_D = +190$ (c=2.4, MeOH).

Ejemplo 9



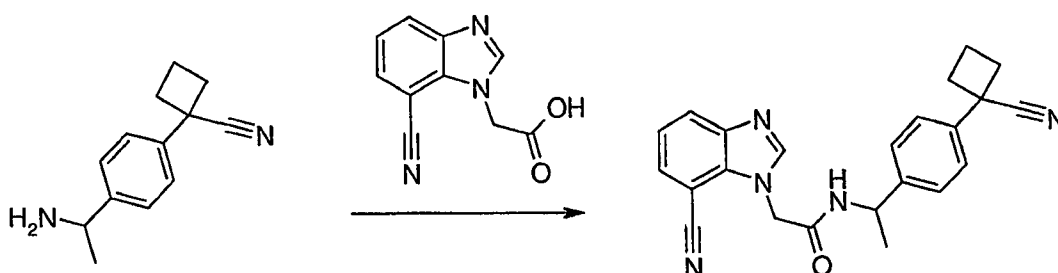
(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida.

2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (86.5 mg, 0.430 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (80.0 mg, 0.430 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 10, Et₃N (131 mg, 1.29 mmol, 0.180 mL) y HATU (163 mg, 0.430 mmol) en MeCN (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Synergi Polar (5 μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05%) B = MeCN, (23.0 mg, 0.0623 mmol, 14%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.35 (dd, J=7.81, 5.47 Hz, 2 H) 1.49 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (dd, J=7.42, 5.08 Hz, 2 H) 5.00 - 5.13 (m, 3 H) 6.65 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 2 H); EM [M+H], calculado: 370.0, encontrado: 370.0.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 10

110



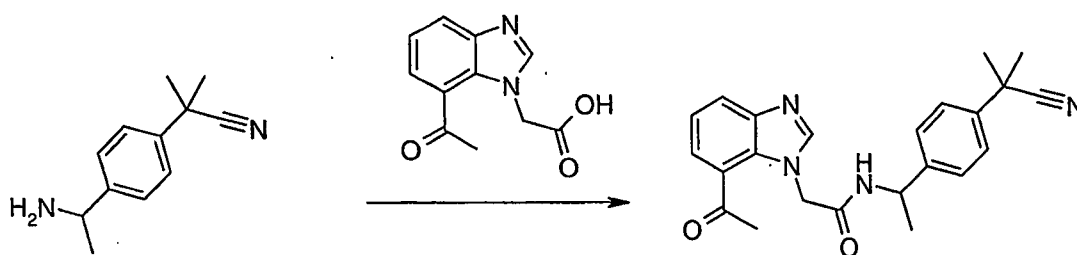
(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida.

2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (95.0 mg, 0.475 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo (95 mg, 0.475 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 9, Et₃N (144 mg, 1.43 mmol, 0.199 mL) y HATU (181 mg, 0.475 mmol) en MeCN (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5μ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH₄CO₃ 10 mM) B = MeCN, (34.0 mg, 0.0888 mmol, 19%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.40 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.89 - 2.05 (m, 1 H) 2.15 - 2.34 (m, 1 H) 2.52 - 2.66 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 4.88 - 5.01 (m, 1 H) 5.25 (dd, J=22.66, 17.58 Hz, 2 H) 7.31 - 7.46 (m, 5 H) 7.71 (dd, J=7.62, 0.78 Hz, 1 H) 8.01 (dd, J=8.01, 0.78 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.87 (d, J=7.62 Hz, 1 H); EM [M+H], calculado: 384.0, encontrado: 384.2.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 11

AAA

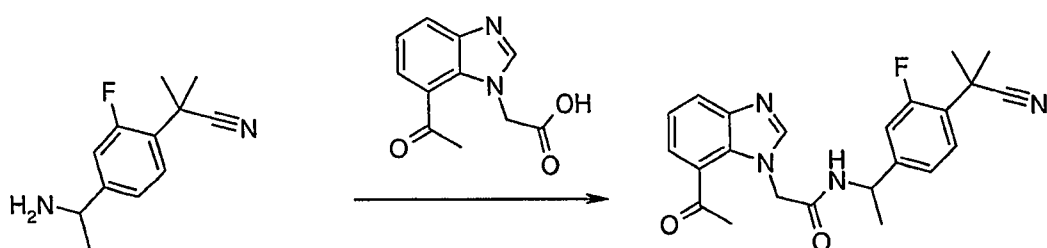


(R)(+) y (S)(-)-2-(7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida.

2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar ácido 7-acetil-1H-benzimidazol-1-ilacético (90.0 mg, 0.413 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 4, 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (77.6 mg, 0.413 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 6 y Et₃N (125 mg, 1.24 mmol, 0.173 mL) y HATU (157 mg, 0.413 mmol) en MeCN seco (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC en fase reversa: bombas prep de Gilson; Velocidad de flujo: 30 mL/min; Columna: Synergi Polar (4μ) 21.2 x 50 mm; Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05%) B = MeCN (49.5 mg, 0.128 mmol, 31.0%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 4.74 - 4.87 (m, J=7.23, 7.23 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.26 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.65 (d, J=7.81 Hz, 1 H); EM [M+H] calculado: 389.19, encontrado: 389.09.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson; Velocidad de flujo: 18 mL/min; Columna: Chiralcel AD 21 x 250 mm (20μ); Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %); α_D = +171 (c=2, MeOH) y α_D = -162 (c=2, MeOH).

Ejemplo 12



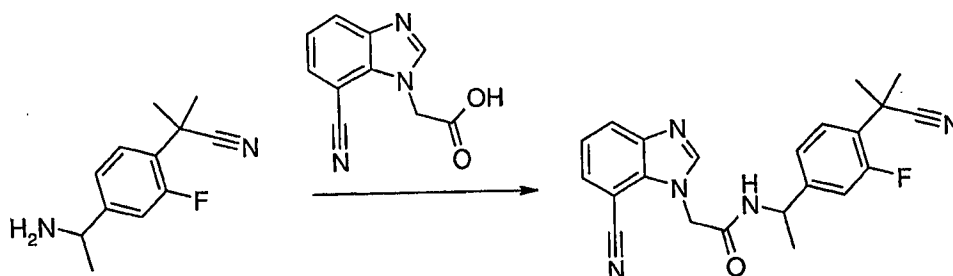
(+) y (-)-2-(7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida.

2-(7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 5 al mezclar HATU (179 mg, 0.472 mmol), ácido 7-acetil-1H-benzimidazol-1-ilacético (103 mg, 0.472 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 4, 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (97.0 mg, 0.472 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 7 y Et_3N (143 mg, 1.42 mmol, 0.200 mL) en MeCN seco (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC en fase reversa: bombas prep de Gilson; Velocidad de flujo: 30 mL/min; Columna: Gemini (5 μ) 21.2 x 50 mm; Fase móvil: A = NH_4HCO_3 10.0 mM en H_2O B = MeCN (52.4 mg, 0.129 mmol, 27.0%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.70 (s, 6 H) 2.40 (s, 3 H) 4.72 - 4.90 (m, 1 H) 5.17 (dd, $J=21.48, 17.19$ Hz, 2 H) 7.18 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.40 (t, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.72 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H); EM $[\text{M}+\text{H}]$ calculado: 407.18, encontrado: 407.17.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson; Velocidad de flujo: 18 mL/min; Columna: Chiralcel AD 21 x 250 mm (20 μ); Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %); $\alpha_D = +166$ ($c=2$, MeOH) y $\alpha_D = -159$ ($c=1.60$, MeOH).

Ejemplo 13:

113

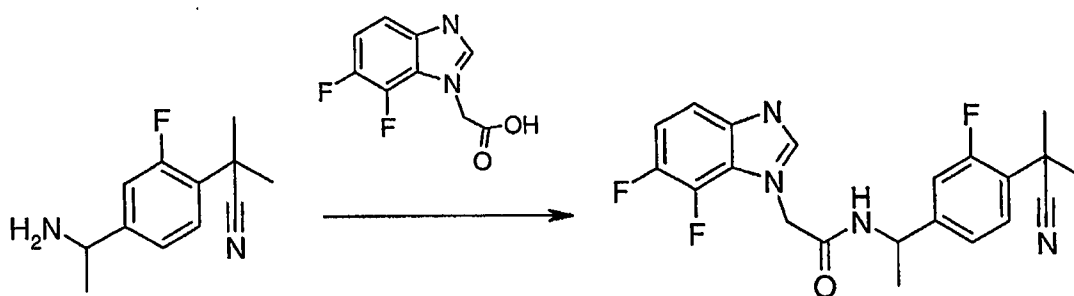


(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida.

2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (260 mg, 0.94 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 7, ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (200 mg, 0.94 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3 y DMAP (228 mg, 1.89 mmol, 1.00 mL) y HATU (358 mg, 2.49 mmol) en DMF (5.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: CL EM prep de Waters, Velocidad de flujo: 27 mL/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.05 %) B = MeCN, Gradiente empleado 40% a 60% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas, NaOH 1N se adiciona y el compuesto deseado es extraído con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas son concentradas bajo presión reducida para dar el producto (69 mg, 1.77 mmol, 19%). RMN ^1H (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 1.50 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.72 - 1.78 (m, 6 H) 5.02 (q, $J=6.97$ Hz, 1 H) 5.31 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H) 5.36 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.39 (dd, $J=8.20, 7.62$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=8.40$ Hz, 1 H) 7.67 (dd, $J=7.62, 0.78$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=8.20, 0.98$ Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H); EM $[\text{M}+\text{H}]$, calculado: 390.2, encontrado: 390.3 .

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel® AD 21 x 250 mm (20 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 70% A :30% B isocrático $\alpha_{\text{D}} = -173$ (c=5.5, MeOH) y $\alpha_{\text{D}} = +180$ (c=5.7, MeOH)

Ejemplo 14

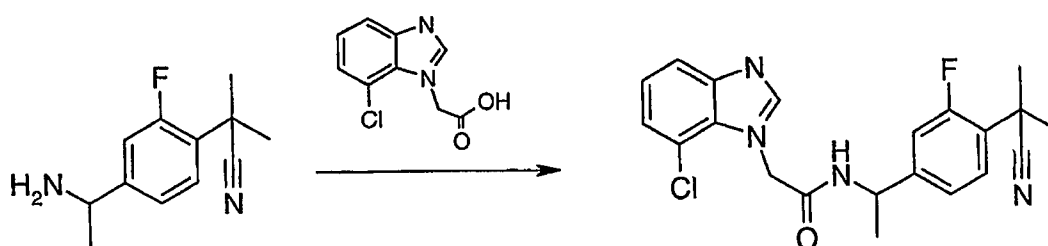


N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

La amida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 modificado al mezclar ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (781 mg, 3.68 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, clorhidrato 2-[4-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (1.07 mg, 4.41 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 7, Et₃N (1.23 mL, 8.82 mmol) y HATU (1.68 g, 4.41 mmol) en DMF (15.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5u) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.075%) B = MeCN (TFA al 0.075%), (565 mg como sal de TFA, 1.10 mmol, 30%); RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H), 1.71 (s, 6 H), 4.87 - 5.00 (m, *J*=7.23, 7.23 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.36 - 7.51 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 8.86 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H). EM [M+H], calculado: 401.4, encontrado: 401.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, velocidad de flujo: 18 mL/min, columna: Chiralpak OD 21 x 250 mm (5 μ), fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = *i*PrOH (DEA al 0.1 %).

Ejemplo 15

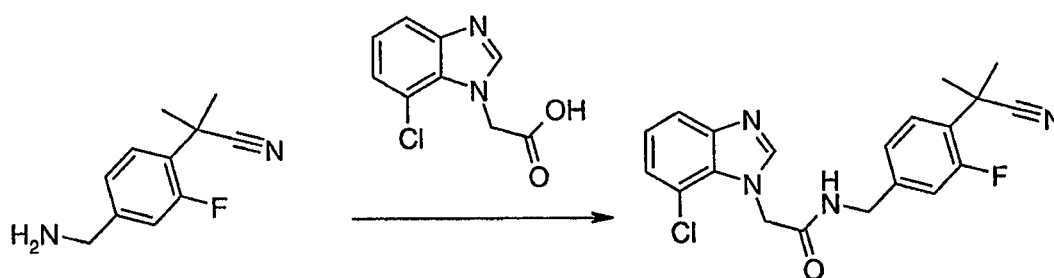


2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida

La amida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar ácido (7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (521 mg, 2.48 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 1, clorhidrato de 2-[4-(1-Aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo 721 mg, 2.97 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 7, Et₃N (824 µL, 5.95 mmol) y HATU (1.13 g, 2.97 mmol) en DMF (10.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5u) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.075%) B = MeCN (TFA al 0.075%), (421 mg como sal de TFA, 0.82 mmol, 33%); RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 6 H), 4.88 - 4.98 (m, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.41 (t, *J*=8.30 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.85 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H). EM [M+H], calculado: 399.9, encontrado: 399.3.

Los enantiómeros son separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, velocidad de flujo: 18 mL/min, columna: Chiralpak OD 21 x 250 mm (5 µ), fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = *i*PrOH (DEA al 0.1 %).

Ejemplo 16:

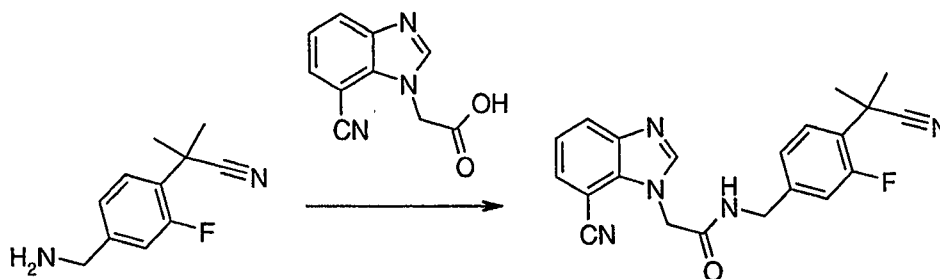


2-(7-Cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil] acetamida.

2-(7-Cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil] acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 14 con ácido (7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (150 mg, 0.712 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 1, y clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-

metilpropanonitrilo (196 mg, 0.855 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 8, Et₃N (238 µL, 1.71 mmol) y HATU (325 mg, 0.855 mmol) en DMF (3.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5µ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.075%) B = MeCN (TFA al 0.075%). Rendimiento = 14 mg como sal de TFA, 0.035 mmol, 5%); RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.67 (s, 6 H), 4.30 (d, *J*=5.86 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.10 - 7.22 (m, 3 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.38 (t, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H). EM [M+H], calculado: 385.1, encontrado: 385.0.

Ejemplo 17:

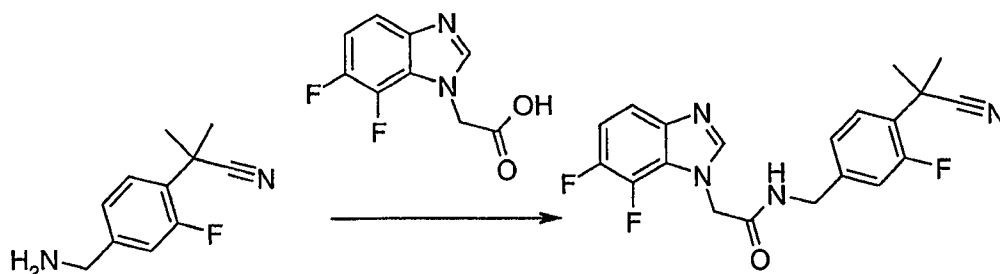


2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil] acetamida.

2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metililetil)-3-fluorobencil]acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 14 con ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (150 mg, 0.746 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (205 mg, 0.896 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 8, Et₃N (250 µL, 1.79 mmol) y HATU (341 mg, 0.896 mmol) en DMF (3.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5µ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.075%) B = MeCN (TFA al 0.075%). Rendimiento = 21 mg como sal de TFA, 0.043 mmol, 6%); RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.62 - 1.71 (m, 6 H), 4.32 (d, *J*=5.86 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.71 (d, *J*=7.42 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.01 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.84 - 8.93 (m, 1 H). EM [M+H], calculado: 376.2, encontrado: 376.0.

MA

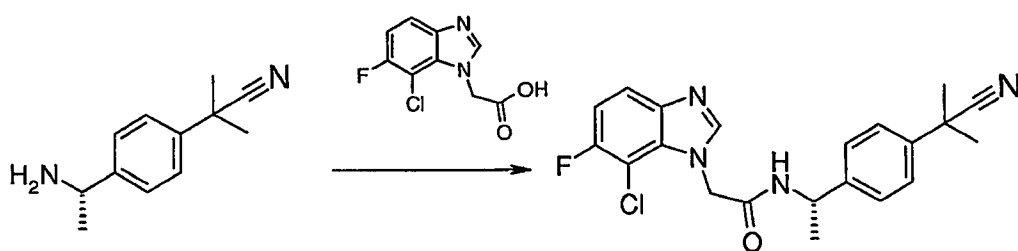
Ejemplo 18:



N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida.

N-[4-(1-Ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 14 con ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (150 mg, 0.707 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (194 mg, 0.848 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 8, Et₃N (237 µL, 1.70 mmol) y HATU (323 mg, 0.848 mmol) en DMF (3.0 mL). El producto es purificado por medio de HPLC: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 30 mL/min, Columna: Gemini (5µ) 21.2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0.075%) B = MeCN (TFA al 0.075%). Rendimiento = 25 mg como sal de TFA, 0.05 mmol, 7%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 6 H), 4.43 (d, *J*=5.66 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.91 - 9.04 (m, 1 H). EM [M+H], calculado: 387.1, encontrado: 387.0.

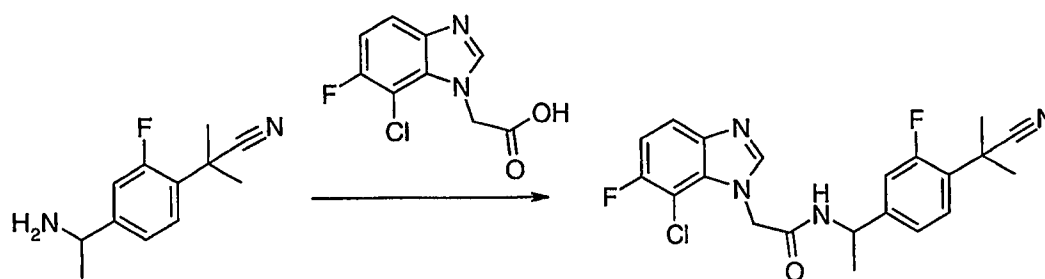
Ejemplo 19:



(*S*)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida.

Una mezcla de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (1.00 g, 4.39 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 12, (S)(-)-2-{4-[1-aminoetil]fenil}-2-metilpropanonitrilo (825 mg 4.39 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 20 o 21 y Et₃N (1.33 g, 13.2 mmol, 1.84 mL) es agitada en MeCN (50.0 mL). Se adiciona HATU (1.67 g, 4.39 mmol), y, después de 2 horas de agitación, la mezcla es diluida con NaOH 1N (100 mL) y luego extraída 4 veces con EtOAc (4 X 75.0 mL). Las fases orgánicas son combinadas y secadas sobre Na₂SO₄. La mezcla es filtrada y concentrada. El producto es purificado por medio de una bomba prep de Gilson, velocidad de flujo: 30 mL/min, columna: Gemini^{MR} (5u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM, B = MeCN (1.01 g, 58%). RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.39 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 4.92 (quint, *J*=7.23 Hz, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 7.23 (dd, *J*=10.16, 8.98 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.63 (dd, *J*=8.79, 4.49 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.81 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) EM [M+H], calculado: 399.1, encontrado: 399.2, [α]_D = -165 (c=1.02 METANOL) HRMS(ESI+) calculado para C₂₁H₂₁ClF₂N₄O 399.13824 [M+H]⁺ encontrado 399.13832

Ejemplo 20:



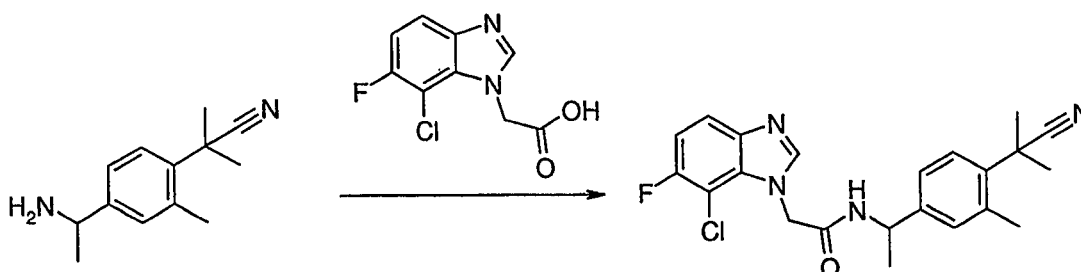
(+) y (-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida.

Una mezcla de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (210 mg, 0.921 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 12, 2-{4-[1-aminoetil]-2-fluorofenil}-2-metilpropanonitrilo (190 mg 0.921 mmol)) preparado de acuerdo con el esquema 7 y Et₃N (280 mg, 2.76 mmol, 0.39 mL) es agitada en MeCN (10.0 mL). Se adiciona HATU (350 mg, 0.921 mmol), y después de 2 horas de agitación, la mezcla es diluida con NaOH 1N (40.0 mL) y

luego extraída 4 veces con EtOAc (4 X 40.0 mL). Las fases orgánicas son combinadas y secadas sobre MgSO_4 . La mezcla es filtrada y concentrada. El producto es purificado por medio de una bomba prep de Gilson, velocidad de flujo: 30 mL/min, columna: Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN (206 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.38 (d, $J=6.84$ Hz, 3 H) 1.71 (s, 6 H) 4.85 - 5.00 (m, $J=7.13, 7.13$ Hz, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 7.15 - 7.31 (m, 3 H) 7.42 (t, $J=8.30$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=8.89, 4.39$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.84 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H). Los enantiómeros son separados sobre una columna quiral AD, eluyendo con 30% de EtOH (DIEA al 0.1%) y hexanos 70% (DIEA al 0.1%), EM $[\text{M}+\text{H}]$, calculado: 417.1, encontrado: 417.3 $[\alpha]_{\text{D}} = +154$ ($c=13$, MeOH) y $[\alpha]_{\text{D}} = -155$ ($c=15$, MeOH).

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 21:



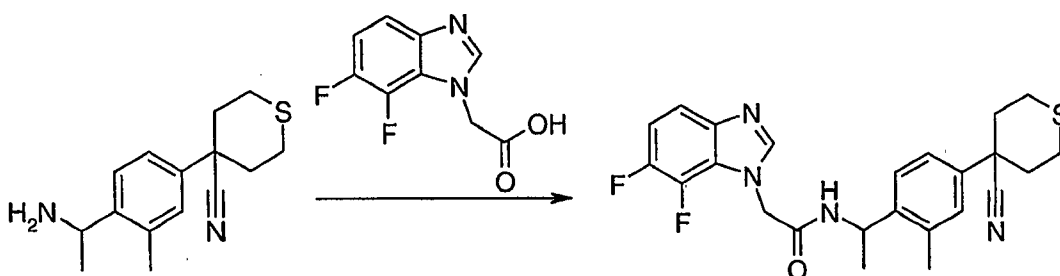
(+) y (-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida.

A una solución de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (100 mg, 0.44 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 12, 2-{4-[1-aminoetil]-2-metilfenil}-2-metilpropanonitrilo (88.5 mg 0.44mmol) preparado de acuerdo con el esquema 16 y DMAP (106 mg, 0.88 mmol) agitada en DMF anhidro (2.0 mL) se adiciona HATU (166 mg, 0.44 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con metanol (200 μL), la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado

con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego son extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (290 mg, 53%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.48 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.76 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 5.19 - 5.36 (m, 2 H) 7.13 - 7.25 (m, 3 H) 7.33 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.98, 4.30 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H), EM [M+H], calculado: 413.2, encontrado: 413.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 22:



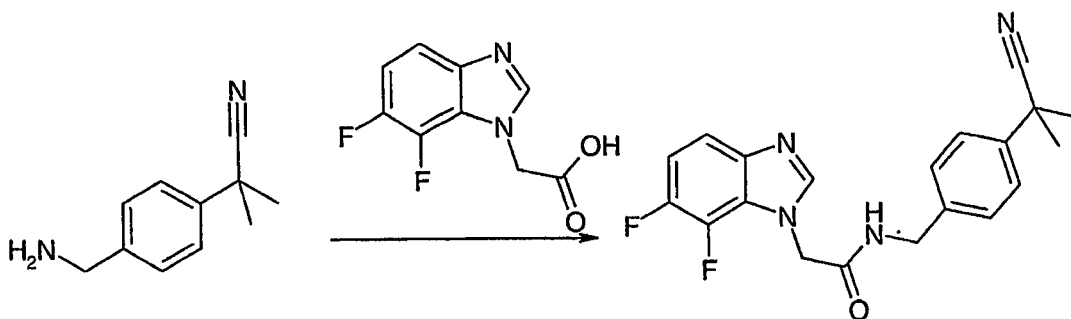
(+) y (-) *N*-{1-[4-(4-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

La amida es sintetizada de acuerdo con el ejemplo 1 al mezclar ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (96 mg, 0.45 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, 4-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (129 mg, 0.50 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 14, Et₃N (0.69 μL, 0.50 mmol) y HATU (189 mg, 0.50 mmol) en MeCN (3.0 mL). El compuesto es purificado por medio de cromatografía de columna de sílica gel (MeOH al 10% en DCM) (121 mg, 59%). RMN ¹H (400

MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.35 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 5 H), 2.72 - 2.81 (m, $J=14.06$ Hz, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, $J=12.50$, 12.50 Hz, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 3 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.84 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H). EM [M+H], calculado: 455.5, encontrado: 455.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 23:

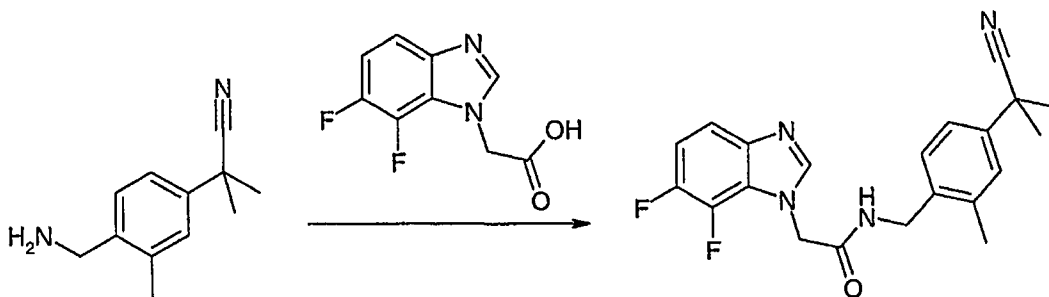


N-[4-(1-ciano-1-metiletil)benzil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

Ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (42 mg, 0.2 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2 es disuelto en CH₂Cl₂ (2 mL). Se adiciona trietilamina (83 μ L, 0.6 mmol), seguida por cloruro de pivaloilo (25 μ L, 0.2 mmol). Después de 30 minutos, se adiciona 2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (35 mg, 0.2 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 18 disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂. La mezcla es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto, concentrada al vacío y purificada en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, Columna: X-Bridge Prep C 18 OBD, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m, Fase móvil: A = agua (NH₄CO₃ 10 mM) B = MeCN, Gradiente empleado 40% a 60% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas y secadas por congelación para dar el producto deseado (17 mg, 0.05 mmol, 25%). EM (ESI) (M+1) 383.3. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.65 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 4.29 (d, $J=5.47$ Hz, 2 H) 5.09

(s, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.47 (dd, $J=8.98, 3.91$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 - 8.74 (m, 1 H).

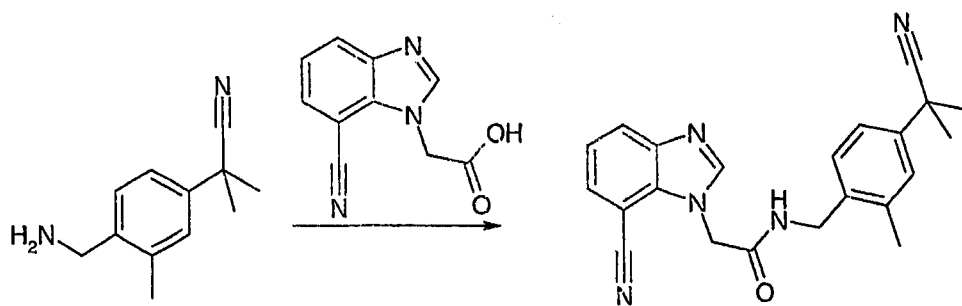
Ejemplo 24:



N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

Ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (91 mg, 0.43 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2 es disuelto en DCM (3 mL). Se adicionó DIPEA (0.1 mL), seguido por cloruro de pivaloilo (53 μ L, 0.43 mmol). Después de 1 hora, se adiciona 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (80 mg, 0.43 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 19. La mezcla es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto, concentrada al vacío y purificada en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, Columna: X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m, Fase móvil: A = agua (NH_4CO_3 10 mM) B = MeCN, Gradiente empleado 30% a 50% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas y secadas por congelación para dar el producto deseado (59 mg, 0.15 mmol, 35%). EM (ESI) ($M+1$) 369.2. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.67 (s, 6 H) 4.33 (d, $J=5.86$ Hz, 2 H) 5.10 (s, 2 H) 7.23 (ddd, $J=11.62, 8.89, 7.62$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 8.80 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H).

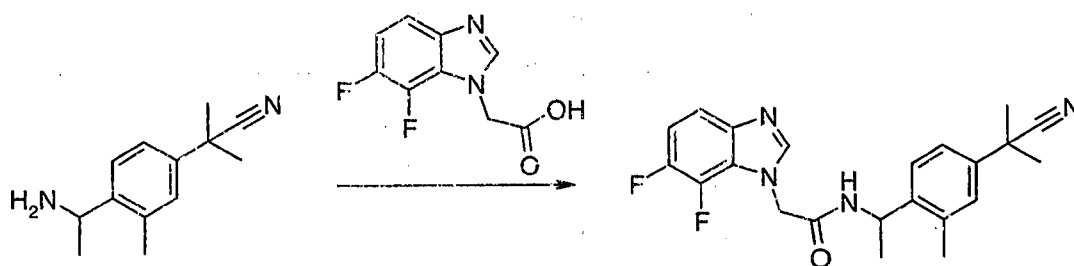
Ejemplo 25:



2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil] acetamida

Ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (86 mg, 0.43 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3 es disuelto en DCM (3 mL). Se adiciona DIPEA (0.1 mL), seguido por cloruro de pivaloilo (53 μ L, 0.43 mmol). Después de 1 hora, se adiciona 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (80 mg, 0.43 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 19. La mezcla es agitada durante la noche a la temperatura del cuarto, concentrada al vacío y purificada en HPCL EM: CL EM prep de Waters, 27 mL/min, X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, tamaño de partícula 5 μ m, Fase móvil: A = agua (NH_4CO_3 10 mM) B = MeCN, Gradiente empleado 30% a 50% B en A, en 10 min. Las fracciones son combinadas y secadas por congelación para dar el producto deseado (47 mg, 0.13 mmol, 30%). EM (ESI) ($M+1$) 372.3. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.65 (s, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 4.29 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.73 (dd, $J=7.62, 0.98$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=8.20, 0.78$ Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.74 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H).

Ejemplo 26:

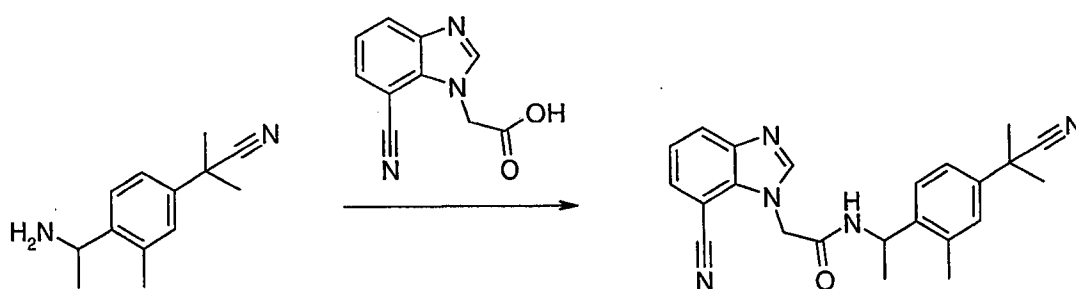


(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (250mg, 1.18 mmol) preparada de acuerdo con el esquema 2, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (202 mg 1.18 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 15 y DMAP (285 mg, 2.35 mmol) agitada en DMF anhidro (4.0 mL) se adiciona HATU (448 mg, 1.18 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con NaOH 1N (40.0 mL) y luego extraída 4 veces con EtOAc (4 X 40.0 mL). Las fases orgánicas son combinadas y secadas sobre MgSO₄. La mezcla es filtrada y concentrada. El producto es purificado en un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (solución amortiguadora de carbonato de amonio 0.01 M), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min. pH alto. Las fracciones puras son combinadas luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida (350 mg, 75%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.44 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.36 (s, 3 H) 5.06 (d, *J*=16.99 Hz, 1 H) 5.11 (d, *J*=16.99 Hz, 1 H) 5.20 (q, *J*=7.03 Hz, 1 H) 7.14 (ddd, *J*=11.38, 8.84, 7.52 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*=6.05, 2.15 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H). EM [M+H], calculado: 397.2, encontrado: 397.3. Los enantiómeros son separados sobre una columna quiral OD, empleando metanol y CO₂ como la fase móvil.

De manera alternativa, la (-) *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida quiral puede ser preparada directamente empleando el intermediario quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metilfenil]-2-metil-propanonitrilo preparado como se describe en el esquema 23 y el anterior ácido correspondiente.

Ejemplo 27:

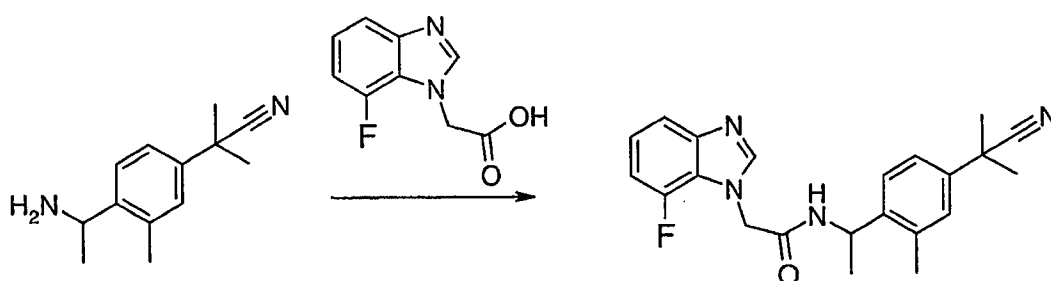


(+) y (-)-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida

A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (250mg, 1.24 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (251 mg 1.24 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 15 y DMAP (150 mg, 1.24 mmol) agitada en DMF anhidro (4.0 mL) se adiciona HATU (473 mg, 1.24 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con Metanol (200 μ L) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1 %), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA es neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego son extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida (206 mg, 43%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.45 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.37 (s, 3 H) 5.20 (q, *J*=6.84 Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 7.25 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*=8.20, 2.15 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.11, 7.71 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=7.42, 0.78 Hz, 1 H) 7.96 (dd, *J*=8.20, 0.98 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H), EM [M+H], calculado: 386.2, encontrado: 386.2.

De manera alternativa, la (-)-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida quiral podría ser preparada directamente empleando el intermediario quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metilfenil]-2-metil-propanonitrilo preparado como se describe en el esquema 23 y el anterior ácido correspondiente.

Ejemplo 28:



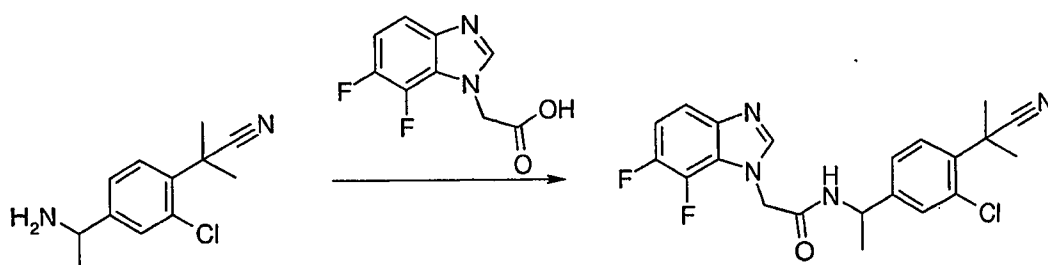
(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

A una solución de ácido (7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (250mg, 1.29 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 5, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (260 mg 1.29 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 15 y DMAP (156 mg, 1.29 mmol) agitada en DMF anhidro (4.0 mL) se adiciona HATU (490 mg, 1.29 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con Metanol (200 µL) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida (306 mg, 63%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.44 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 2.35 (s, 3 H) 5.02 - 5.14 (m, 2 H) 5.19 (q, *J*=7.03 Hz, 1 H) 6.99 (dd, *J*=11.52, 7.42 Hz, 1 H) 7.19 (dt, *J*=8.15, 4.98 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H) 7.32 (dd, *J*=8.01, 2.34 Hz, 3 H) 7.39 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=7.62 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) , EM [M+H], calculado: 379.2, encontrado: 379.2.

De manera alternativa, la (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida quiral podría ser preparada directamente empleando el intermediario quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-

fenil]-2-metil-propanonitrilo preparado como se describe en el esquema 23 y el anterior ácido correspondiente.

Ejemplo 29:

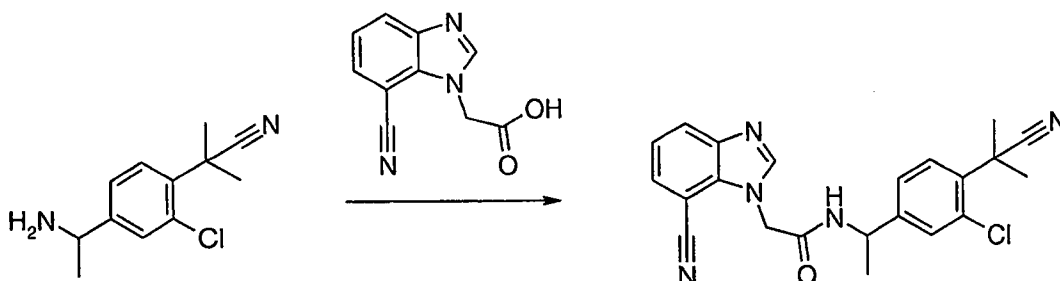


(+) y (-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (285mg, 1.35 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, 2-[4-(1-aminoetil)-2-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo (300 mg 1.35 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 17 y DMAP (325 mg, 2.69 mmol) agitada en DMF anhidro (3.0 mL) se adiciona HATU (511 mg, 1.35 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con Metanol (200 µL) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego son extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[3-cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida (300 mg, 55%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.83 (s, 6 H) 5.02 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.17 (ddd, J=11.33, 8.98, 7.42 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.20, 1.95 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, J=8.89, 3.81, 1.37 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), EM [M+H], calculado: 379.1, encontrado: 379.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 30:

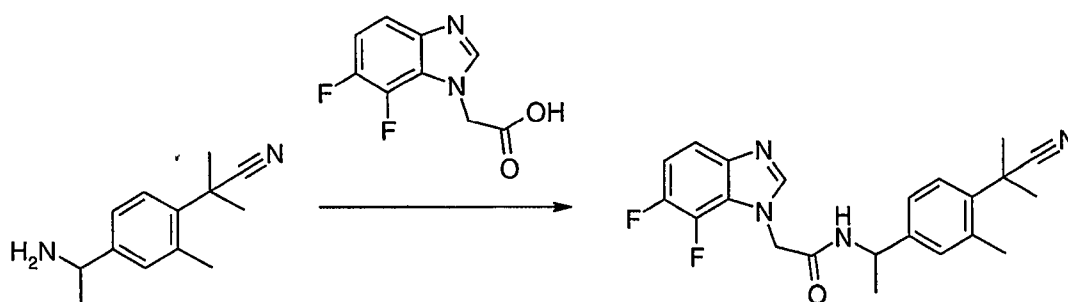


(+) y (-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (271mg, 1.35 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 2-[4-(1-aminoetil)-2-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo (300 mg 1.35 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 17 y DMAP (325 mg, 2.69 mmol) agitada en DMF anhidro (3.0 mL) se adiciona HATU (511 mg, 1.35 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con Metanol (200 μ L) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N, y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[3-cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida (290 mg, 53%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.83 (s, 6 H) 5.02 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 7.17 (ddd, J=11.33, 8.98, 7.42 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.20, 1.95 Hz, 1 H) 7.43 (ddd, J=8.89, 3.81, 1.37 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), EM [M+H], calculado: 417.1, encontrado: 417.3.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 31:



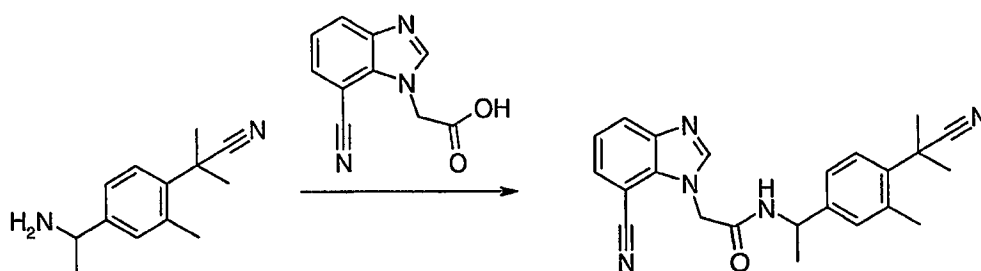
(+) y (-)-2-(6,7-Difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida.

A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (500mg, 2.36 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 2, 2-{4-[1-aminoetil]-2-metilfenil}-2-metilpropanonitrilo (477 mg, 2.36mmol) preparado de acuerdo con el esquema 16 y DMAP (570 mg, 4.71 mmol) agitada en DMF anhidro (4.0 mL) se adiciona HATU (896 mg, 2.36 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con EtOAc (100 mL). La fase orgánica es lavada con agua destilada, secada sobre MgSO₄ anhidro. La mezcla es filtrada y concentrada. El producto es purificado en un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N, y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (627 mg, 67%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.48 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.75 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 7.12 - 7.25

(m, 3 H) 7.33 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.42 (ddd, $J=8.89, 3.61, 1.17$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H), EM $[M+H]$, calculado: 397.2, encontrado: 397.2.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 32:



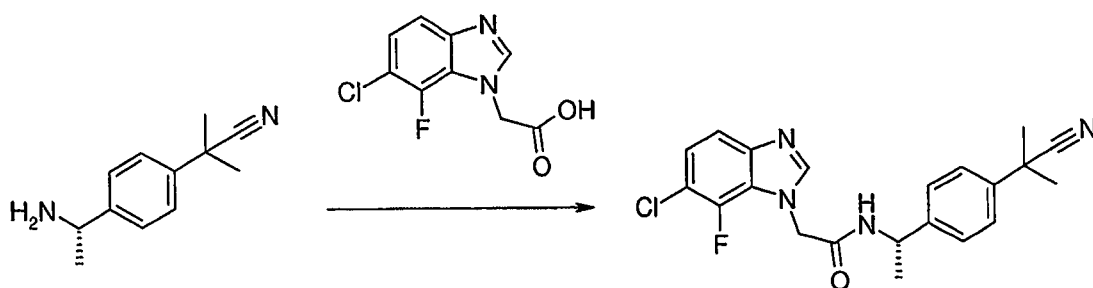
(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida.

A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (100 mg, 0.50 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 3, 2-{4-[1-aminoetil]-2-metilfenil}-2-metilpropanonitrilo (101 mg, 0.50 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 16 y DMAP (120 mg, 1.00 mmol) agitada en DMF anhidro (2.0 mL) se adiciona HATU (189 mg, 0.50 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con Metanol (200 μ L) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (143 mg, 75%) como un sólido blanco. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.49 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.75 (s, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 4.99 (q, $J=7.03$ Hz, 1 H) 5.28 - 5.40 (m, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 (d,

J=8.20 Hz, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.69 (dd, J=7.42, 0.78 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=8.20, 1.17 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) EM [M+H], calculado: 386.2, encontrado: 386.2.

Se cree que los enantiómeros podrían ser separados por medio de HPLC quiral: bombas prep de Gilson, Velocidad de flujo: 18 mL/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0.1 %) B = EtOH (DEA al 0.1 %), 80% A :20% B isocrático.

Ejemplo 33:

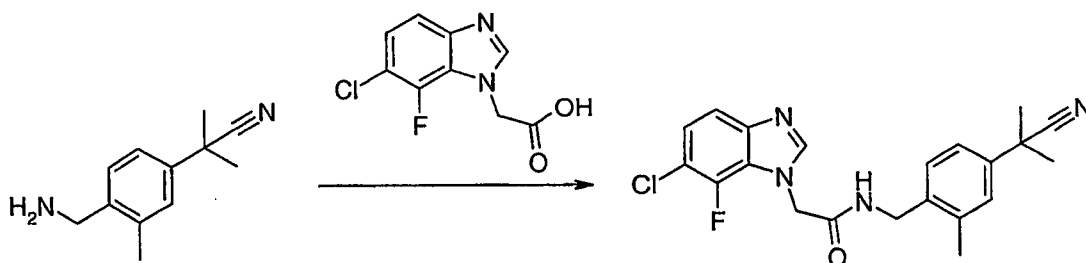


(S)-(-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida.

A una solución de ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (100 mg, 0.44 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 13, (S) (-)-2-{4-[1-aminoetil]fenil}-2-metilpropanonitrilo (88.5 mg 0.44mmol) preparado de acuerdo con el esquema 20 o 21 y DMAP (106 mg, 0.88 mmol) agitada en DMF anhidro (2.0 mL) se adiciona HATU (166 mg, 0.44 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con metanol (200 μ L) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 40 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado (S)-(-)-2-(6-cloro-7- fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (290 mg, 53%) como un sólido claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.69 (s, 6 H) 5.03

(q, J=7.01 Hz, 1 H) 5.07 - 5.18 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=9.37, 6.64 Hz, 3 H) 7.39 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) EM [M+H], calculado: 399.1, encontrado: 399.2 , $[\alpha]_D = -138^\circ$ (C=0.5 METANOL)

Ejemplo 34:



2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil] acetamida.

A una solución de ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acético (85mg, 0.37 mmol) preparado de acuerdo con el esquema 13, 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (70 mg 0.37mmol) preparado de acuerdo con el esquema 19 y DMAP (90 mg, 0.74 mmol) agitada en DMF anhidro (2.0 mL) se adiciona HATU (142 mg, 0.37 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla es diluida con metanol (200 μ L) la solución es purificada directamente sobre un sistema CL EM preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4u) 21.2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0.1%), B = MeCN empleando un método de gradiente corto de 30 a 60% B en 10 min.. Las fracciones puras son combinadas, el TFA neutralizado con una solución de NaOH 4 N y luego extraídas con acetato de etilo el cual es separado secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil] acetamida (18 mg, 12%) como un sólido claro. RMN H¹ (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1.46 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 5.05 - 5.16 (m, 2 H) 5.21 (q, J=6.90 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.35 (dd, J=8.98, 1.95 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.98 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) , EM [M+H], calculado: 413.2, encontrado: 413.3

Farmacología:

Evaluación Biológica de la TRPV1 Humana, ensayo FLIPR^{MR} de movilización de calcio.

La actividad del compuesto en la presente invención (IC_{50}) es medida empleando un ensayo de imagen basado en placa de 384 que monitorea el nivel de Ca^{2+} intracelular inducido por el medicamento en las células enteras. La activación de los receptores hTRPV1 (Receptor V1 Potencial Transitorio humano, que corresponde al número de acceso: AAM89472 con la siguiente modificación, una leucina en lugar de una fenilalanina está presente en la posición 589), expresados en células HEK T-Rex (células de riñón embrionario humano, reguladas por tetraciclina) fue cuantificada en un instrumento FLIPR II^{MR} de Molecular Devices como un incremento en la señal fluorescente. La inhibición de los hTRPV1 por los compuestos es determinada por la disminución en la señal fluorescente en respuesta a la activación por la capsaicina 20 mM. Las células HEK T-Rex inducibles por hVR1 son cultivadas en medio de Eagle con la modificación de Dulbecco complementado 1X (DMEM, Wisent, 319-005-CL) con suero bovino fetal al 10% (Wisent, 090850), L-Glutamina 2 mM (Wisent, 609-065-EL), Blastidina S HCL 5µg/mL (Invitrogen R-210-01) & Zeocina 350µg/mL (Invitrogen R-250-05). Las células son sembradas en una placa negra de 384 recubierta con polilisina (falcon, BD) a 10000 células/pozo/50µl por 16 horas o 5500 células/pozo/50µl por 48 horas en un incubador humidificado (CO_2 al 5% y 37°C (310,15 °K)) en medio DMEM sin agente de selección. Las células HEK T-Rex hVR1 son inducidas con Tetraciclina 0.1 µg/mL (Invitrogen, 550205) 16 horas antes del experimento. El día del experimento, el medio es removido de las placas de células por inversión. Una solución de carga de 30µl de solución salina balanceada de Hank, $CaCl_2$ 1 mM y Glucosa 5 mM pH 7.4 (Wisent, 311-520-VL,) con tinte indicador de calcio FLUO-4 AM 4µM (Molecular Probes F14202) y Pluronic F- 127 0.004% (Invitrogen P3000MP) se adiciona a cada pozo empleando un dispensador múltiple de Labsystems. Las placas son incubadas a 37°C (310,15 °K) por 30 - 40 minutos antes de iniciar el experimento. La incubación es terminada por medio del lavado de las células cuatro veces en solución amortiguadora del ensayo empleando un Skatron Embla (Molecular Devices corp), dejando una solución amortiguadora residual de 25 µL / pozo. Las placas celulares

son luego transferidas al FLIPR, listas para las adiciones de compuestos. El día del experimento, la capsaicina y los compuestos son diluidos en un rango de tres veces la concentración (dilución en serie de 10 puntos) para la adición por medio del instrumento FLIPR. Para todos los ensayos de calcio, se toma una lectura de línea base por 10 segundos seguida por la adición de 12.5 µl de los compuestos, resultando en un volumen total del pozo de 37.5 µl. Los datos son recolectados cada segundo para las 60 imágenes y luego cada 10 segundos para 23 imágenes antes de la adición del agonista para un total de 300 segundos. Antes de la adición del agonista, se toma una segunda lectura de línea base para 10 segundos seguida por la adición de 12.5 µl de agonista o solución amortiguadora, produciendo un volumen final de 50 µl. Después de la estimulación del agonista, el FLIPR continua recolectando datos cada segundo para 60 imágenes y luego cada 10 segundos para 21 imágenes para un total de 280 segundos. La emisión de fluorescencia es leída empleando el filtro 1 (emisión 520 - 545 nm) por la cámara CCD interna del FLIPR.

Los compuestos que tienen propiedades antagónicas en contra del hVR1 inhibirán el incremento en el calcio intracelular en respuesta a la adición de capsaicina, conduciendo, en consecuencia, a una reducción en la señal de fluorescencia. Los datos son exportados por el programa del FLIPR como una suma de fluorescencia calculada bajo la curva con la adición de capsaicina. Los datos son analizados empleando ajustes sigmoidales de un programa de ajuste de curvas no lineales (XLfit versión 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, Reino Unido). Los datos de inhibición máxima, pendiente e IC50 para cada compuesto son generados.

Lista de abreviaturas:

VR1 Receptor vaniloide 1

IBS Síndrome del intestino irritable

IBD Enfermedad inflamatoria del intestino

FLIPR Lector de Placas por Imágenes de Fluorescencia

GERD Enfermedad por reflujo gastroesofágico

DRG Ganglio de la raíz dorsal

BSA Albúmina Sérica Bovina

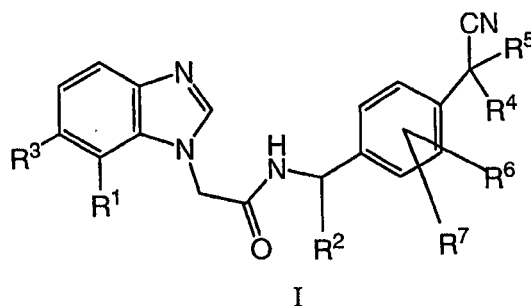
HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico

EGTA Ácido etilen glicol-bis(2-aminoetileter)-*N,N,N',N'*-tetraacético

DMEM Medio de Eagle Modificado por Dulbecco

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de Fórmula I:



en donde:

R^1 es seleccionado a partir de CN, halógeno, $C(=O)CH_3$;

R^2 es seleccionado a partir de metil o H;

R^3 es seleccionado a partir de H, o halógeno;

R^4 y R^5 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3 - 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros;

R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H, halógeno, metil, o etil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el compuesto de Formula I no es

N-[4-(1-ciano-1-metiletil)bencil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)-acetamida;

2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+)-N-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

(R)(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+)-2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(R)(+)-N-{1-[4-(1-ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

2. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es seleccionado, de forma independiente, a partir de cloro o flúor.

3. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es seleccionado a partir de cloro o flúor.

4. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es seleccionado a partir de cloro o flúor.

5. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ y R⁵ son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

6. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ y R⁵ son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.

7. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.
8. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 son seleccionados, de forma independiente, a partir de metil o etil.
9. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.
10. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.
11. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.
12. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos forman un cicloalquil de 3, 4 o 6 miembros o un grupo heterocicloalquil de 5 o 6 miembros.
13. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de flúor o cloro.
14. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.

15. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.
16. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.
17. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.
18. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.
19. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir de H.
20. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.
21. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.
22. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.
23. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.

24. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.

25. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 y R^7 son cada uno H.

26. Un compuesto seleccionado a partir de:

(S)(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(S)(-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil] acetamida;

(-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-) *N*-{1-[4-(4-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(-)-2-(7,6-Difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(*S*)(-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. Un compuesto seleccionado a partir de:

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

(+,-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-) *N*-{1-[4-(4-cianotetraidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida

(+,-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-*N*-{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida;

(+,-)-2-(7,6-Difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

(+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;

2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil] acetamida;

O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de trastornos por dolor nociceptivo en un mamífero.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de trastornos por dolor nociceptivo crónico en un mamífero.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de osteoartritis.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tendinitis.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de tendinitis crónica.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del dolor pélvico.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la neuropatía periférica (principalmente PHN).
37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).
38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del Síndrome del Intestino Irritable (IBS).
39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva.
40. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.
41. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo .
42. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.
43. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo

con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

44. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

45. Un método para tratar trastornos por dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}- 2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

46. Un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

47. Un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

48. Un método para tratar la osteoartritis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}- 2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

49. Un método para tratar la tendinitis que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

50. Un método para tratar la tendinitis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

51. Un método para tratar la tendinitis que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

52. Un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

53. Un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

54. Un método para tratar la tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

55. Un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

56. Un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

57. Un método para tratar el dolor pélvico que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

58. Un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

59. Un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

60. Un método para tratar la neuropatía periférica (principalmente PHN) que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamida compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente con necesidad del mismo.

61. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

62. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

63. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-benzimidazol-1-

il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.



No. 09-008297- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:27:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 149



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 22
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

SANDRA ROSALECH

Firma Responsable

Fecha ENE 29-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

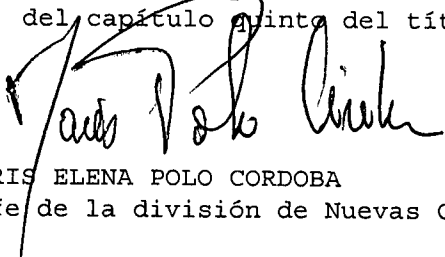
REFERENCIA	Radicación No.	09 8297
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000720
	Fecha inicio fase nacional	11/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3425

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpa11