



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 130**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819268 .1**

96 Fecha de presentación : **06.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1948616**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Derivados de biaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida y su uso como inhibidores del receptor TRPV1.**

30 Prioridad: **08.11.2005 EP 05110442**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **N.V. ORGANON**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es: **Palin, Ronald y**
Gray, Colin Alasdair

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de biaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida y su uso como inhibidores del receptor trpv1

La presente invención se refiere a derivados de 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de estos derivados de 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida en el tratamiento de trastornos relacionados con TRPV1.

El receptor vaniloide (VR1 o TRPV1), un canal de catión controlado por ligando selectivo que pertenece a la familia Canal Receptor Transitorio (familia TRP) de los canales catiónicos, se expresa ampliamente en los extremos periféricos de las neuronas sensoriales de pequeño diámetro que inervan muchos tejidos incluidos la piel, vejiga, vías respiratorias y el tracto gastrointestinal. Más específicamente, los receptores TRPV1 se localizan en un subconjunto Aδ y fibras C, los aferentes se asocian comúnmente con nocicepción (Mezey et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 3655-3660, 2000). La caracterización de este canal a nivel molecular lo identifica como la diana de la capsaicina vaniloide, el constituyente picante principal de la pimienta de cayena (Caterina et al., Nature 389, 816-824, 1997). De hecho, la sensibilidad a la capsaicina se ha usado durante muchos años como un marcador de la actividad de nociceptora. Éstos, nociceptores polimodales se activan por múltiples estímulos nocivos incluyendo químicos, mecánicos y térmicos. El estudio de las propiedades funcionales de TRPV1 demostró que este receptor comparte muchas propiedades comunes con nociceptores que incluyen la activación por estímulos térmicos (>43°C) y químicos (incluyendo capsaicina y endovaniloides, tales como N-araquidonoil-dopamina (NADA) y metabolitos de lipoxigenasa), así como la sensibilización y activación por acidificación. Además, se han mostrado mediadores inflamatorios (incluyendo ATP y bradiquinina) para sensibilizar funcionalmente TRPV1 *in vitro*. Esta evidencia sugiere que TRPV1 tiene una función integral en la detección polimodal de estímulos nocivos y contribuye a la transducción de respuestas al dolor inflamatorio y potencialmente también a la lesión del tejido periférico (revisado en Di Marzo et al., Curr. Opin. Neurobiol. 12, 372-379, 2002).

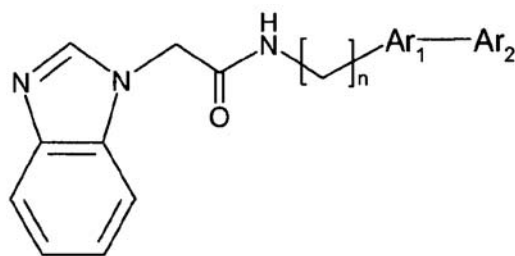
También se infiere una función para TRPV1 en la detección de los estímulos dolorosos de datos en ratones nuligénicos (Knockout). Los ratones anulados para TRPV1 muestran desarrollo atenuado del comportamiento frente a hiperalgesia térmica después de una lesión inflamatoria (Caterina et al., Science 288,306-313, 2000, Davis et al., Nature 405,183-187, 2000). Las neuronas sensoriales de pequeño tamaño de estos animales también muestran respuestas alteradas a estímulos térmicos y ácidos. Además, se ha demostrado la expresión y/o actividad funcional modificadas de TRPV1 después de la inflamación y lesión nerviosa en modelos animales (Amaya et al., Brian Res. 963,190-196, 2003, Rashid et al., J. Pharm. Exp. Ther. 304, 940-948, 2003, Hong & Wiley, J. Biol. Chem. 280, 618-627, 2005).

En seres humanos, la exposición intradérmica a capsaicina conduce al principio a la sensación de quemazón debida a la excitación neuronal seguido de un periodo de larga duración de analgesia que se cree que es consecuencia de desensibilización funcional (revisado en Bley, Exp. Opin Investig Drugs. 13, 1445-1456, 2004). Esto condujo al desarrollo de agonistas de TRPV1 como compuestos potencialmente analgésicos. Sin embargo, estos compuestos padecen de un número de problemas que incluyen dolor y sensación de quemazón en la aplicación inicial. Más recientemente, se han mostrado antagonistas de TRPV1 incluyendo capsazepina (Walker et al., J. Pharm. Exp. Ther. 304, 56-62, 2003) y BCTC (Pomonis et al., J. Phar. Exp. Ther. 306, 387-393, 2004) que son activos en una diversidad de modelos animales preclínicos de dolor inflamatorio y neuropático.

Además de una función en la transducción de dolor también existen evidencias de crecimiento de una función de TRPV1 en la regulación de la función aferente y deferente de nervios sensoriales y la función de células no neuronales. De hecho, la función modificada de la vejiga, con una mayor frecuencia de baja amplitud, se han contracciones de la vejiga no miccionales y un aumento en la capacidad de la vejiga en ratones knock out de TRPV1 (Birder et al., Nat. Neurosci. 5, 856-860, 2002). Esto puede incluir TRPV1 y TRPV1 neuronales expresados en células uroepiteliales. Por lo tanto, hay una clara evidencia para sugerir que los agentes de la modulación de la actividad de TRPV1 tendrán utilidad no solo en estados de dolor y otras enfermedades que implican inflamación si no también en afecciones que implican que implican actividad de las células sensoriales primaria (por ejemplo, hiperactividad de la vejiga y tenesmo urinario).

Se han descrito derivados de 2-(bencimidazol-1-il)acetamida en las Solicitudes de Patente Internacional WO 2004/100865 y WO 2006/033620 (AstraZeneca AB) como inhibidores del receptor TRPV1 y útiles en el tratamiento de trastornos mediados por TRPV1, tales como en el tratamiento de trastornos de dolor agudos y crónicos, dolor neuropático agudo y crónico, dolor inflamatorio agudo y crónico y trastornos respiratorios. Permanece una necesidad de compuestos adicionales que son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por TRPV1.

Para este fin la presente invención proporciona derivados de bisarilo de 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida que tienen la Fórmula general I



Fórmula I

en la que n es 0 ó 1;

Ar₁ representa un dirradical obtenido a partir de un anillo aromático de 5 o 6 miembros, comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁₋₄), alquiloxi (C₁₋₄), halógeno, CF₃ o ciano;

Ar₂ representa un anillo arilo de 6 miembros, comprendiendo opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos), alquiloxi (C₁₋₄) (opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos), dialquilamino (C₁₋₄), halógeno, CF₃ o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que se excluyan los derivados en los que n es 0 y -Ar₁-Ar₂ representa 4-feniltiazol-2-ilo.

Los compuestos excluidos se refieren a la descripción de los mismos por S.C. Sharma (Indian J. Chem 4, 33-36, 1966) como anestésicos locales.

Los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de la presente invención se diferencian de los inhibidores de 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida TRPV1 (receptor vaniloide) conocidos descritos por AstraZeneca en los documentos WO 2004/100865 y en WO 2006/033620, en la presencia de un grupo biarilo (-Ar₁-Ar₂), combinado con un resto benzimidazol que no está sustituido.

En la definición de la fórmula I, Ar₁ representa un derivado dirradical de un anillo aromático de 5 o 6 miembros, pudiendo comprender opcionalmente dicho anillo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Estos dirradicales se obtienen a partir de átomos de carbono en el anillo aromático de 5 ó 6 miembros. Son ejemplos de dichos anillos fenilo, oxazol, isoxazol, furazan, tiazol, isotiazol, piridina, tiadiazol, tiofeno, pirazol, imidazol, pirazina, pirimidina y piridazina. Los radicales Ar₁ preferidos se obtienen a partir de fenilo, oxazol, tiazol, piridina, tiadiazol, tiofeno y pirazol. Un dirradical Ar₁ específicamente preferido es 1,3-pirazolileno.

En la definición de la Fórmula I, Ar₂ representa un anillo arilo de 6 miembros, pudiendo comprender opcionalmente dicho anillo 1-3 átomos de nitrógeno. Son ejemplos de dichos grupos arilo fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Se prefieren fenilo y piridinilo.

El término alquilo (C₁₋₄) como se usa en la definición de la Fórmula I se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, como butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

En los términos alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₁₋₄) tiene el significado que se ha definido anteriormente.

En el término dialquilamino (C₁₋₄), cada grupo alquilo (C₁₋₄) independientemente tiene el significado que se ha definido anteriormente.

El término halógeno significa F, Cl, Br o I.

Existe una preferencia por los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de fórmula I, en la que Ar₁, representa 1,3-fenileno, 2,4-tiazolileno, 2,6-piridinileno, 1,3-pirazolileno, 3,5-oxazolileno o 1,2,4-tiadiazol-3,5-diilo.

Además se prefieren los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de fórmula I en los que Ar₂-Ar₁ representa 1-fenil-1*H*-pirazol-3-ilo, 4-piridin-2-il-tiazol-2-ilo o 3-fenil-isoxazol-5-ilo.

Son realizaciones específicas de la invención:

- 2-benzimidazol-1-il-*N*-bifenil-3-il-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;

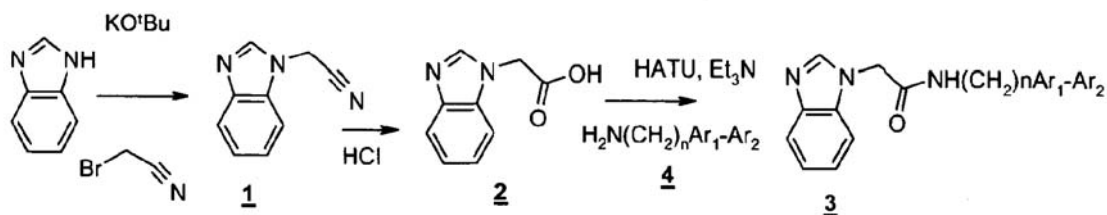
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(6-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-cloro-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 5 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(6-fenil-piridin-2-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-bifenil-3-ilmetil-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetamida;
- 10 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-bifenil-4-ilmetil-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-bifenil-2-ilmetil-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]- acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]- acetamida;
- 15 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-metil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]- acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 20 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3-*m*-tolil-isoxazol-5-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida;
- 25 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 30 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 35 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;

- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 5 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3',4'-difluoro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 10 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-dimetilamino-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 15 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 20 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de la invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica de la química orgánica.

Esquema I

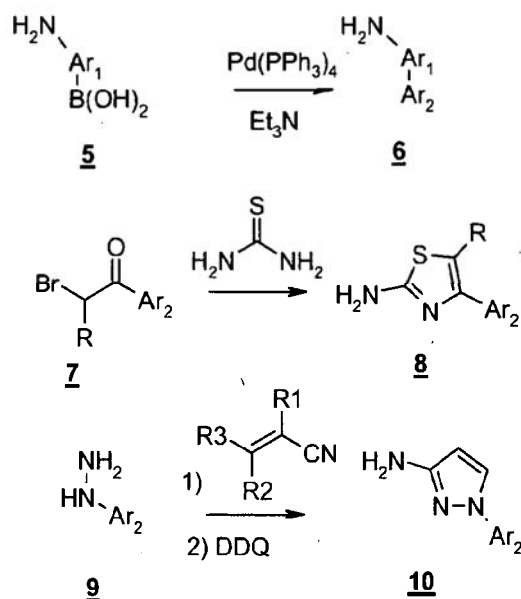


- 25 En una ruta general ilustrativa para dar los compuestos de la presente invención, como se ilustra en el Esquema I, el intermedio 2 ácido (1H-benzimidazol-1-il)acético puede prepararse a partir de benzimidazol y una base de desprotonación adecuada, tal como terc-butóxido potásico alquilando con el nitrilo adecuado, tal como bromoacetnitrilo, en un disolvente adecuado, tal como etanol (J. Das et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 15(2), 337-343, 2005). Después, el nitrilo 1 puede hidrolizarse para dar el ácido deseado con ácido clorhídrico al 18% y es bien conocido para alguien experto en la materia. Pueden formarse diversas sales de este intermedio, tal como sal clorhidrato y la sal trietilamina. El ácido carboxílico de fórmula 2 o sus formas salinas (tales como clorhidrato o trietilamina) puede convertirse en la amida de fórmula 3 a través de su conversión en una forma activada, es decir una acil azida, por tratamiento con difenilfosforilazida (DPPA), un cloruro de acilo por tratamiento con cloruro de tionilo o el éster activado por tratamiento con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y tratamiento posterior con la mina adecuada $H_2N-(CH_2)_n-Ar_1-Ar_2$ de fórmula 4 (J. Am. Chem. Soc, Vol. 108, Nº 22, 6950-6960, 1986). Los métodos alternativos de acoplamiento de aminas de fórmula 4 para dar el ácido 2 incluyen, pero sin limitación el uso de reactivos de acoplamiento de
- 30
- 35

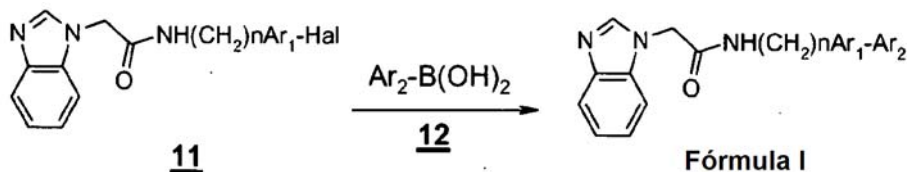
péptidos, tales como 1,3-dicilohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP). Son disolventes adecuados disolventes apróticos, tales como dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo aunque pueden usarse otros disolventes. Pueden usarse bases, tales como aminas terciarias, por ejemplo trietilamina, así como bases heteroaromáticas, por ejemplo piridina. La temperatura puede estar entre 0 y 100°C usando calentamiento convencional o por microondas y el tiempo de reacción entre 1 h y 30 h. Los compuestos diana de fórmula 3 en diversas formas de sales, tales como sales clorhidrato y de ácido trifluoroacético.

Los intermedios de amina representados por la fórmula 4 pueden prepararse usando una diversidad de métodos conocidos para el experto en la materia, y se indican algunos en el Esquema II. Pueden someterse ácidos borónicos de fórmula 5 a acoplamiento de tipo Suzuki para dar biarilos de fórmula 6 como se indica por N-H. Lin et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11 (5), 631-633, 2001. Pueden convertirse alfa bromo cetonas de fórmula 7 en el aminotiazol 8 con tiourea procedimientos químicos convencionales indicados por J. Brienholt et al., J. Heterocyclic Chemistry 38, 569, 2001. Pueden prepararse pirrozoles de fórmula 10 usando los métodos indicados en EP 22578, seguido de oxidación descrita por N. Jagerovic et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry 10(3), 817-827, 2002.

Esquema II:



En un método alternativo pueden obtenerse compuestos de Fórmula I de la invención usando la reacción de acoplamiento de Suzuki mencionada anteriormente de derivado de monoarilo adecuadamente halogenado de fórmula 11 con el derivado de ácido borónico de fórmula 12.



Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de la invención tratando una base libre de un compuesto de Fórmula I con ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico o un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético y ácido metanosulfónico.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los propósitos de la invención.

Algunos de los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de Fórmula I y sus sales pueden contener al menos un centro de quiralidad y por lo tanto existen como estereoisómeros,

incluyendo enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye los estereoisómeros mencionados anteriormente dentro de su alcance y cada uno de los enantiómeros R y S individuales de los compuestos de Fórmula I y sus sales, sustancialmente libre, es decir, asociados con menos del 5%, preferiblemente menos del 2%, en particular menos del 1% de otros enantiómeros, y mezclas de dichos enantiómeros en cualquier proporción, incluyendo las mezclas racémicas que contienen cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros. Los métodos para síntesis asimétrica o separación quiral por los que se obtienen estereoisómeros puros se conocen bien en la técnica, por ejemplo, síntesis con inducción quiral o partiendo de sustratos quirales disponibles en el mercado, o separación de estereoisómeros, por ejemplo, usando cromatografía sobre medios quirales o por cristalización con un contra ión quiral.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de acuerdo con Fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente otros agentes terapéuticos. El término "aceptable" significa que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para los destinatarios. Las composiciones incluyen, por ejemplo, aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, epidural, intratecal, intramuscular, transdérmica, pulmonar, local o rectal y similares, todas en formas de dosificación unitarias para su administración.

Para la administración oral, el ingrediente activo puede presentarse en forma de unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones y similares.

Para la administración parental, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en forma de contenedores unidos o multidosis, por ejemplo líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales cerrados herméticamente y ampollas, también puede almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, antes del uso.

Mezclados con dichos auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como se describe en la referencia convencional, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras o comprimidos, o pueden procesarse en cápsulas, supositorios o parches. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo puede aplicarse en forma de una composición fluida, por ejemplo como una preparación para inyección, en forma de una solución, suspensión, emulsión o como un nebulizador, por ejemplo un nebulizador nasal.

Para preparar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales, tales como cargas, colorantes, enlazadores poliméricos y similares. En general puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los que puede administrarse el agente activo de la invención incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para administración parental, pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes farmacéuticamente aceptables y/o agentes humectantes, tales como propilenglicol o butilenglicol.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en este documento, junto con un material de empaquetado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material instrucciones para el uso de la composición para el uso que se ha descrito anteriormente en este documento.

Se descubrió que los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de la invención tienen propiedades antagonistas en el receptor vaniloide como se midió mediante un ensayo de afluencia de calcio funcional usando una línea celular de Ovario de Hámster Chino en el que un receptor de VR1 recombinante humano se había expresado de manera estable. Los métodos para construir dichas líneas celulares recombinantes se conocen bien en la técnica (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición).

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de trastornos mediados por TRPV1, tales como en el tratamiento de trastornos de dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico, dolor inflamatorio agudo y crónico y trastornos respiratorios. Los compuestos de la invención pueden administrarse a seres humanos en una cantidad suficiente y durante una cantidad suficiente de tiempo para aliviar los síntomas. A modo de ilustración, los niveles de dosificación para seres humanos pueden estar en el intervalo de 0,001-50 mg por kg de peso corporal, preferiblemente en una dosis de 0,01-20 mg por kg de peso corporal.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

2-Bencimidazol-1-il-*N*-bifenil-3-il-acetamida (sal clorhidrato).

A: (1 *H*-benzimidazol-1-il)acetonitrilo.

- 5 A una solución enfriada con hielo de benzimidazol (10 g, 0,085mol) en *N,N*-dimetilformamida seca (500 ml) se le añadió en porciones *tert*-butoxido potásico (9,6 g, 0,085mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió en una porción bromoacetonitrilo (6 ml, 0,086mol) y se agitó durante 3h. Después, la mezcla se inactivó con dióxido de carbono sólido seguido de agua y los productos orgánicos se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con agua (100 ml x 5) y salmuera (100 ml x 1) se combinaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a
- 10 sequedad. El residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:etanol (1% hasta 6% de etanol) para dar un sólido de color amarillo (12 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,08 (2H, s), 7,36-7,43 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,93 (1H, s).

B: ácido (1*H*-benzimidazol-1-il)acético (sal clorhidrato).

- 15 Se disolvió (1*H*-benzimidazol-1-il)acetonitrilo (35 g, 0,23 mol) (Ejemplo 1A) en ácido clorhídrico al 18% (500 ml) y se calentó a reflujo durante 5h. Después, la solución se evaporó a sequedad a presión reducida usando acetonitrilo como un codisolvente para retirar de manera azeotrópica todo disolvente. Se añadió acetona y el sólido (NH₄Cl) se filtró y se lavó con acetona. Después, el filtrado se dejó refrigerar en reposo durante 24 h y los cristales de color pardo claro se recogieron y se secaron (45 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5,47 (2H, s), 7,68-7,70 (2H, m), 7,88-7,92 (2H, m), 9,51 (1H, s). MS (ES) *m/z* 177,4 [M+H]⁺.
- 20

C: 2-benzimidazol-1-il-*N*-bifenil-3-il-acetamida (sal clorhidrato).

- 25 Se agitaron ácido (1*H*-benzimidazol-1-il)acético (sal trietilamina) (315 mg, 1,1 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (520 mg, 1,4 mmol), 3-amino bifenilo (290 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se añadió metanol (10 ml) y se evaporó a sequedad al vacío. Después, la mezcla en bruto se pasó a través de una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol (1% hasta 3% de metanol). El producto se recogió y se secó, se disolvió en metanol y se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (0,5 ml) y el producto se cristalizó, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 17%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD + 1 gota de DMSO-*d*₆) δ ppm 5,55 (2H, s), 7,32-7,35 (1H, m), 7,40-7,44 (4H, m), 7,56-7,59 (3H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 7,89-7,96 (3H, m), 9,54 (1H, s). MS (ES) *m/z* 327,9 [M+H]⁺.
- 30

El método del Ejemplo 1C se usó posteriormente para preparar los siguientes compuestos:

1D: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó usando 2'-metoxi-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,77 (3H, s), 5,48 (2H, s), 7,99 (1H, t, J = 8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8 Hz), 7,24-7,33 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,65-7,69 (3H, m), 7,86-7,89 (2H, m), 9,42 (1H, s). MS (ES) *m/z* 358,3 [M+H]⁺.

1E: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(6-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó usando 6-metoxi-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

- 40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,77 (3H, s), 5,46 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,28-7,55 (7H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 7,86-7,89 (2H, m), 9,42 (1H, s). MS (ES) *m/z* 358,3 [M+H]⁺.

1F: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4-metil-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó 1C usando 4-metil-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

- 45 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,34 (3H, s), 5,55 (2H, s), 7,38-7,46 (5H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,60-7,70 (3H, m), 7,86-7,87 (2H, m), 9,35 (1H, s). MS (ES) *m/z* 342,1 [M+H]⁺.

1G: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4'-cloro-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó usando 4'-cloro-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5,48 (2H, s), 7,36-7,45 (4H, m), 7,52-7,58 (3H, m), 7,60-7,68 (2H, m), 7,81-7,86 (3H, m), 9,32 (1H, s). MS (ES) *m/z* 362,1 [M+H]⁺.

- 50 1H: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó usando 4-metoxi-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,98 (3H, s), 5,57 (2H, s), 7,14 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,35 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,65-7,69 (2H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 8,28 (1H, s), 9,42 (1H, s). MS (ES) m/z 358,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

5 1I: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-metil-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó usando 2'-metil-bifenil-3-ilamina en lugar de 3-amino bifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,65 (3H, s), 5,46 (2H, s), 7,08 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,14-7,25 (4H, m), 7,39 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,53-7,65 (2H, m), 7,85-7,87 (2H, m), 9,32 (1H, s). MS (ES) m/z 342,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

10 Ejemplo 2.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-(6-fenil-piridin-2-il)-acetamida

A una solución de ácido (1H-benzimidazol-1-il)acético (1 g, 5,68 mmol) (Ejemplo 1B) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,4 ml, 5,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadieron 6-Fenil-piridin-2-ilamina (5,46 mmol) y piridina (4 ml) a la mezcla de reacción y se agitó temperatura ambiente durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió diclorometano y se transfirió a un embudo de decantación en el que se lavaron los productos orgánicos con ácido clorhídrico 0,1 M y solución de hidróxido de amonio al 10%. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (Mg_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna usando sílice y eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5,29 (2H, s), 7,28-7,35 (2H, m), 7,39-7,48 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,23 (1H, s). MS (ES) m/z : 329,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

El método del Ejemplo 2 se usó además para preparar los siguientes compuestos:

2A: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-bifenil-3-ilmetil-acetamida (sal de ácido trifluoroacético).

Se preparó usando bifenil-3-il-metilamina en lugar de 6-fenil-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,52 (2H, s), 5,29 (2H, s), 7,28-7,36 (2H, m), 7,39-7,44 (3H, m), 7,49-7,63 (7H, m), 7,71 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 9,19 (1H, s). MS (ES) m/z : 342,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

30 2B: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-acetamida

Se preparó usando 4-piridin-2-il-tiazol-2-ilamina en lugar de 6-fenil-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5,33 (2H, s), 7,29-7,36 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,85-7,90 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,24 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 4,9$ Hz). MS (ES) m/z : 336,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

35 2C: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetamida

Se preparó usando 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina en lugar de 6-fenil-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5,34 (2H, s), 7,30-7,36 (2H, m), 7,44-7,46 (3H, m), 7,52 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,22-8,23 (3H, m). MS (ES) m/z : 336,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

2D: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-bifenil-4-ilmetil-acetamida

Se preparó usando bifenil-4-il-metilamina en lugar de 6-fenil-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,49 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,30-7,49 (5H, m), 7,52-7,60 (5H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,81 - 7,89 (2H, m), 9,42 (1H, s). MS (ES) m/z : 342,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

2E: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-bifenil-2-ilmetil-acetamida

Se preparó usando bifenil-2-il-metilamina en lugar de 6-fenil-piridin-2-ilamina. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,39 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,20-7,22 (1H, m), 7,30-7,49 (8H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 9,22 (1H, s). MS (ES) m/z : 342,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 3.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida

A: 1-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-ilamina (sal clorhidrato)

Se disolvió etóxido sódico (3,9 g, 0,056 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió 3-(trifluorometil)fenilhidrazina (5 g, 0,028 mol) seguido de acrilonitrilo (2,3 ml, 0,035 mol) y se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la solución se evaporó a sequedad al vacío y se añadió agua. Después, la solución se extrajo en diclorometano y los productos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad. Después, el residuo se pasó a través de una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol. Las fracciones del producto se recogieron y se evaporaron a sequedad, se disolvieron en diclorometano y se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico para formar un sólido de color blanco que se recogió por filtración y se secó

(3 g, 40%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,23 (2H, m a), 4,04 (2H, m a), 7,32-7,37 (3H, m a), 7,56 (1H, s a). MS (ES) m/z : 230,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

B: 1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (sal clorhidrato)

A una solución de sal clorhidrato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (200 mg, 0,88 mmol) (Ejemplo 3A) en dioxano (50 ml) se le añadió trietilamina (0,069 ml, 0,88 mmol) seguido de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (200 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se vertió sobre diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico 2 N y los productos orgánicos se extrajeron con ácido clorhídrico 2 N (3 x 50 ml). La fase ácida se basificó con hidróxido potásico 10 N y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en éter dietílico y se añadió ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico para formar un sólido de color pardo que se recogió y se secó (171 mg, 86%). MS (ES) m/z 228,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

C: 2-benzimidazol-1-il-N-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

Se preparó siguiendo el método del Ejemplo 2 usando 1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (Ejemplo 3B) en lugar de 2-amino-4-(4-clorofenil)tiazol. Después el residuo se purificó por LCMS preparativa, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,03 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,25 (2H, s), 7,36-7,43 (3H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,85 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,88-7,93 (2H, m), 8,02 (1H, s). MS (ES) m/z 386,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

Después, el método del Ejemplo 3 se usó para preparar los siguientes compuestos:

3D: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-fenil-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,37 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,43-7,52 (4H, m), 7,75-7,80 (4H, m), 8,41 (1H, s), 8,94 (1H, s). MS (ES) m/z : 318,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

3E: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,39 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,40-7,50 (2H, m), 7,79 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,81 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,58 (1H, s), 9,00 (1H, s), 11,35 (1H, s). MS (ES) m/z : 386,4 $[\text{M}+\text{H}]$.

3F: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(3-metil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,38 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,37-7,48 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,73-7,81 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,95 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS (ES) m/z : 332,4 $[\text{M}+\text{H}]$.

3G: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,35 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,40-7,48 (3H, m), 7,68 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,73-7,80 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,91 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS (ES) m/z : 366,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

3H: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,35 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,15-7,18 (1H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,56 (1H, s), 8,89 (1H, s), 11,20 (1H, s). MS (ES) m/z : 354,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

3I: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5,29 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,12 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,32-7,40 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,63-7,65 (3H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,50 (1H, s), 8,60 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS (ES) m/z 336,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

3J: 2-Bencimidazol-1-il-N-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,30 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,30-7,37 (2H, m), 7,58-7,68 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 8 Hz), 7,85-7,90 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,65 (1H, s), 11,30 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 354,3 [M+H].

Ejemplo 4.

- 5 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(6-metil-piridin-2-il)-henil]-acetamida (sal del ácido trifluoroacético).

A: 3-(6-metil-piridin-2-il)-fenilamina

- 10 Se calentaron 2-bromo-6-metilpiridina (392 mg, 2,27 mmol), ácido 3-aminofenilborónico (374 mg, 2,73 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (131 mg, 0,11 mmol) en etanol (4 ml) y trietilamina (0,634 ml, 4,54 mmol) se calentó a 150°C durante 600 s en un microondas Emrys optimizer EXP. Después, la mezcla se evaporó a sequedad y se pasó a través de una columna de gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo (1:1) para dar el producto en forma de un sólido de color pardo (60 mg, 12%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (3H, s), 3,73 (2H, s a), 6,71-6,73 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,7 Hz). MS (ES) *m/z* 174,3 [M+H].

- 15 B: 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida (sal de ácido trifluoroacético).

- 20 Se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1C usando 3-(6-metil-piridin-2-il) fenilamina (Ejemplo 7A) en lugar de 3-amino bifenilo. Después el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 5,58 (2H, s), 7,61-7,69 (4H, m), 7,77-7,81 (1H, m), 7,89-7,93 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,26 (1H, s), 8,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 9,49 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 343,3 [M+H].

Ejemplo 5.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3-*m*-tolil-isoxazol-5-il)-acetamida

- 25 Se suspendió ácido (1H-bencimidazol-1-il)acético (50 mg, 0,28 mmol) (Ejemplo 1B) en diclorometano (5 ml) y diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,12 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente hasta se que se observó una solución transparente. Después, se añadieron 3-*m*-Tolil-isoxazol-5-il amina (53 mg, 0,28 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) (130 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después se añadió carbonato sódico y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se recogió y se evaporó a sequedad. Después, el residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando 1 mg del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,17-7,24 (3H, m), 7,33 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,52 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,18(1 H, s). MS (ES) *m/z*. 333,1 [M+H].

- 30

Ejemplo 6.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida

A: 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4-bromofenil)-acetamida

- 35 Se combinaron 2-bromo-*N*-(4-bromofenil)-acetamida (3,083 g, 10,522 mmol), preparada de acuerdo con J. Med. Chem., 1996, 4(2), 197-203, benzimidazol (1,24 g, 10,52 mmol) y K₂CO₃ y se disolvieron en DMF (60 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de filtrar y purificar con un cartucho SCX. El producto en bruto obtenido de esta manera se lavó con EtOAc para retirar el exceso de benzimidazol, produciendo el
- 40 producto puro (2,20 g, rendimiento del 63%). ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,17(2H, s), 7,19-7,28 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 12 Hz), 7,51-7,56 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 12 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, s), 10,57 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 332,5 [M+H].

B: 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida

- 45 Se combinaron 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4-bromofenil)-acetamida (100 mg, 0,30 mmol) (Ejemplo 6A), PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg, 0,03 mmol), K₂CO₃ (120 mg, 0,8 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (71 mg, 0,45 mmol) y se disolvieron en DME (0,5 ml), EtOH (0,5 ml) y H₂O (0,2 ml). Esta mezcla se calentó en un microondas a 110°C durante 10 minutos. La purificación SCX de la mezcla de reacción, seguido de purificación adicional usando LCMS prep., produjo el producto deseado (34 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,21 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,36-7,45 (5H, m), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,67-7,72 (3H, m), 8,25 (1H, s), 10,59 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 362,3 [M+H].
- 50

El método del Ejemplo 6B se usó adicionalmente para preparar los siguientes compuestos:

6C: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida

La preparación usó ácido 3-clorofenilborónico (71 mg, 0,453 mmol) en lugar de ácido 2-clorofenilborónico, produciendo el producto (30 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,21 (2H, s), 7,20-7,28 (2H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (6H, s), 8,24 (1H, s), 10,6 (1H, s). MS (ES) m/z 362,3 [M+H].

5 6D: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida

La preparación usó ácido 3-metoxifenilborónico (69 mg, 0,453 mmol) en lugar de ácido 2-clorofenilborónico, produciendo el producto (11 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,81 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 7,17 (1H, s), 7,18-7,29 (3H, m), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,63-7,71 (5H, m), 8,24 (1H, s), 10,56 (1H, s). MS (ES) m/z 358,3 [M+H].

10 6E: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida

La preparación usó ácido 2-metoxifenilborónico (69 mg, 0,453 mmol) en lugar de ácido 2-clorofenilborónico, produciendo el producto (45 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,75 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,01 (1H, t, J = 8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,19-7,34 (4H, m), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, s), 10,52 (1H, s). MS (ES) m/z 358,3 [M+H].

15 6F: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(bifenil-4-il)-acetamida

La preparación usó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 mg, 0,0151 mmol) y ácido fenilborónico (55 mg, 0,453 mmol) en lugar de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y ácido 2-clorofenilborónico respectivamente, produciendo el producto (9 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,20 (2H, s), 7,19-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 8 Hz), 7,44 (3H, t, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,62-7,72 (6H, m), 8,24 (1H, s), 10,55 (1H, s). MS (ES) m/z 328,1 [M+H].

Ejemplo 7.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-3-il)-acetamida

A: 4'-metil-3-nitro-bifenilo

En una atmósfera inerte se añadió ácido 3-nitrobenceno borónico (6,3 mmol) y carbonato sódico (11,6 mmol) a agua (8 ml), tolueno (8 ml) y etanol (8 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadieron p-bromotolueno (5,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0,3 mmol) y se calentó a 70°C durante 7 horas. Se concentraron a presión reducida y se extrajeron en cloroformo (3 x 20 ml). Los productos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico al 10% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml) antes de secar sobre sulfato sódico, filtrar y evaporar a sequedad. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna y se recogió para la siguiente etapa.

B: 4'-metil-bifenil-3-ilamina

Se disolvió 4'-metil-3-nitro-bifenilo (1,9 g) en alcohol isopropílico (30 ml) y se añadió cloruro de hierro (III) (0,19 g) seguido de carbón (0,19 g). La mezcla se calentó a 65°C antes de añadir lentamente hidrazina hidrato (7,6 ml) durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas más a 70°C. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) antes de secar sobre sulfato sódico, filtrar y evaporar a sequedad para dejar un sólido de color amarillo (1,55 g, 95%).

C: 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-3-il)-acetamida

Se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1C. Después el residuo se purificó por LCMS preparativa, proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (3H, s), 5,36 (2H, s), 7,27 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35-7,54 (7H, m), 7,80 (2H, t, J = 8 Hz), 7,91 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,60 (1H, s). MS (ES) m/z 344,2 [M+H].

El método del Ejemplo 7 se usó además para preparar los siguientes compuestos:

7D: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,32 (2H, s), 7,32-7,39 (2H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 7,61-7,63 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,70 (1H, s). MS (ES) m/z 353,2 [M+H].

7E: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,31 (2H, s), 7,30-7,33 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 4 Hz), 7,61-7,63 (1H, m), 7,68-7,79 (4H, m), 7,87 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,68 (1H, s), 10,70 (1H, s). MS (ES) m/z 396,2 [M+H].

7F: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,33 (2H, s), 7,32-7,41 (2H, m), 7,47 (2H, d, *J* = 7 Hz), 7,58-7,60 (1H, m), 7,63-7,73 (3H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,75 (1H, s), 10,60 (1H, s). MS (ES) *m/z* 353,2 [M+H].

5 7G: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,78 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,01 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7,32-7,41 (4H, m), 7,49-7,54 (3H, m), 7,70 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,89 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,60 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 358,2 [M+H].

7H: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,38 (3H, s), 5,20 (2H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,43 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,65-7,70 (3H, m), 7,78 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J* = 4 Hz), 10,60 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 343,2 [M+H], 172,2.

7I: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-fenil]-acetamida

15 ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,35 (2H, s), 7,36-7,42 (2H, m), 7,55 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7, 72-7,79 (2H, m), 7,88 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 6 Hz), 8,17 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,67 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,27 (1H, d, *J* = 8 Hz), 10,90 (1H, s). MS (ES) *m/z* 398,2 [M+H].

7J: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,81 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,94 (1H, t, *J* = 12 Hz), 7,12 (1H, s), 7,16 (1H, d, *J* = 12 Hz), 7,37-7,45 (5H, m), 7,58 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,72 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,78 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,90 (1H, s), 8,80 (1H, s), 11,00 (1H, s), MS (ES) *m/z*. 358,2 [M+H].

7K: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-il)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,36 (3H, s), 5,33 (2H, s), 7,19 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,31-7,43 (7H, m), 7,55 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,71 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,92 (1H, s), 8,75 (1H, s), 10,60 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 342,2 [M+H].

25 7L: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(5-metil-piridin-2-il)fenil]-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 7,62-7,80 (6H, m), 8,38 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,77 (1H, s), 10,60 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 343,2 [M+H].

7M: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]acetamida

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,34 (2H, s), 7,33-7,41 (2H, m), 7,53 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,71-7,76 (3H, m), 7,88 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,50 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,02 (1H, s). MS (ES) *m/z* 397,2 [M+H], 199,2.

7N: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]acetamida

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,33 (2H, s), 7,35-7,38 (2H, m), 7,50 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,73 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,75 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,80-7,90 (3H, m), 8,18-8,25 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,75 (1H, s). MS (ES) *m/z* 397,2 [M+H].

7O: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometoxi-bifenil-3-il)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,21 (2H, s), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38-7,48 (3H, m), 7,54-7,69 (6H, m), 7,95 (1H, s), 8,24 (1H, s). MS (ES) *m/z*. 412,2 [M+H].

7P: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,36 (2H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,50 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,73-7,81 (4H, m), 7,90 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,20 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,95 (1H, d, *J* = 6 Hz). MS (ES) *m/z* 397,2 [M+H], 199,2.

Ejemplo 8.

2-Bencimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

45 A: 4'-metil-bifenil-2-carbonitrilo

Se preparó siguiendo el método del Ejemplo 7A. Después, el residuo se purificó por

cromatografía en columna y se recogió para la siguiente etapa.

B: (4'-metil-bifenil-2-il)-metilamina

- 5 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (70 mg) en THF seco (25 ml). Después, se añadió 4'-metilbifenil-2-carbonitrilo (200 mg) en THF (25 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 65°C durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió y se inactivó con hidróxido sódico al 10% y se evaporó a un volumen bajo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad (61%).

C: 2-benzimidazol-1-il-N-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

- 10 Se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1C. Después, el residuo se purificó por LCMS preparativa, proporcionando el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 8 Hz), 5,06 (2H, s), 7,20-7,23 (5H, m), 7,34-7,42 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,76 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 356,2 [M+H].

El método del Ejemplo 8 se usó además para preparar los siguientes compuestos:

- 15 8D: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (3H, s), 4,23 (2H, d, J = 8 Hz), 5,06 (2H, s), 7,13-7,28 (4H, m), 7,28-7,42 (6H, m), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,76 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 356,2 [M+H].

8E: 2-Bencimidazol-1-il-N-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,23 (2H, d, J = 8 Hz), 5,07 (2H, s), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36-7,48 (8H, m), 7,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8 Hz), 8,68 (1H, s), 8,80 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 376,2 [M+H].

8F: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,24 (2H, d, J = 8 Hz), 5,08 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30-7,49 (8H, m), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8 Hz), 8,70 (1H, s), 8,80 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 376,2 [M+H].

8G: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3',4'-difluoro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,24 (2H, d, J = 4 Hz), 5,04 (2H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8 Hz), 7,32-7,53 (8H, m), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, s), 8,77 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 378,2 [M+H].

8H: 2-Bencimidazol-1-il-N-(4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,23 (2H, d, J = 4 Hz), 5,07 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,33-7,50 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,71-7,78 (3H, m), 8,65 (1H, s), 8,82 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 410,4 [M+H].

- 35 8I: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,23 (2H, d, J = 8 Hz), 5,05 (2H, s), 7,30-7,53 (7H, m), 7,68-7,75 (5H, m), 8,61 (1H, s), 8,72 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 410,4 [M+H].

8J: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3'-dimetilamino-bifenil-2-ilmetil)-acetamida

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,50 (6H, s), 4,25 (2H, d, J = 4 Hz), 5,06 (2H, s), 6,62-6,63 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 8 Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,33-7,37 (5H, m), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,59 (1H, s), 8,75 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 385,2 [M+H], 193,2.

8K: 2-Bencimidazol-1-il-N-(2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

- 45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 8 Hz), 5,06 (2H, s), 7,16-7,36 (10 H, m), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,86 (1H, m). MS (ES) *m/z*. 356,2 [M+H].

8L: 2-Bencimidazol-1-il-N-(3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 8 Hz), 5,16 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,61-7,68 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 8

Hz), 8,82 (1H, s), 8,90 (1H, m). MS (ES) m/z . 372,0 [M+H].

8M: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,15 (2H, s), 7,28-7,30 (2H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 7,85 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,69 (1H, s), 8,96 (1H, m). MS (ES) m/z 410,4 [M+H].

8N: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,15 (2H, s), 7,32-7,42 (4H, m), 7,63 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,70-7,78 (5H, m), 7,93-8,00 (2H, m), 8,65 (1H, s), 8,96 (1H, m). MS (ES) m/z . 409,8 [M+H].

8O: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,70 (6H, s), 4,35 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,01 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,30-7,38 (4H, m), 7,50 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,60 (1H, s), 8,88 (1H, m). MS (ES) m/z 385,2 [M+H], 193,2, 180,2.

8P: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (3H, s), 4,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,26-7,48 (7H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,58 (1H, s), 8,90 (1H, m). MS (ES) m/z 356,4 [M+H].

8Q: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 6,98 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,28-7,45 (5H, m), 7,55-7,58 (3H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,68 (1H, s), 8,89 (1H, m). MS (ES) m/z 372,2 [M+H].

8R: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,18-7,41 (7H, m), 7,51 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,70-7,75 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,56 (1H, s), 8,90 (1H, m). MS (ES) m/z . 411,4 [M+H].

8S: 2-Bencimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,41 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 7,25-7,38 (3H, m), 7,45 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,58-7,68 (3H, m), 7,70-7,78 (3H, m), 7,98 (2H, s), 8,65 (1H, s), 8,90 (1H, m). MS (ES) m/z . 411,4 [M+H].

Ejemplo 9. Determinación de la actividad *in vitro*

La actividad funcional de los compuestos en el receptor TRPV1 se determinó usando un Flexstation II de Molecular Devices basado en ensayo de afluencia de Ca^{2+} , empleando un tinte fluorescente sensible a Ca^{2+} y una línea celular de CHO que expresa de manera estable TRPV1 humano (VR1).

Los compuestos de ensayo se prepararon en forma de solución madre en DMSO y se ensayaron para su actividad sobre diversas unidades de registro (variando entre 100 μM -100 μM). Los compuestos se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo según fue necesario para la determinación de IC_{50} .

Las células CHO-K1, que expresan de forma estable el VR1 humano recombinante, en el control de un promotor CMV, se sembraron (30.000 células/pocillos) en placas de ensayo de 96 pocillos con fondo transparente de color negro (Costar) 24 h antes del ensayo. Las células se mantuvieron a 37°C/ CO_2 al 5% en un medio de crecimiento normal (medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM/NUT.MIX.F-12 GLUTAMAX-1 (1:1) con PIRIDOXINA) suplementado con suero fetalclone II al 10% y 0,4 mg/ml de G418, todos pertenecientes a Invitrogen). Antes del ensayo, las células se lavaron una vez con tampón de ensayo (150 μl , solución salina tamponada con Hepes a pH 7,4, suplementado con Glucosa 10 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM y Probenicid 0,5 mM). Después, las células se incubaron en la oscuridad con 100 μl -5 μl de Fluo-3AM (Calbiochem) preparado en tampón de ensayo durante 1 h a 37°C/ CO_2 al 5%. Se retiró el exceso de tinte lavando las células dos veces más con tampón antes de la pre-incubación (10 min, TA) con una concentración apropiada de compuesto de ensayo o solo tampón.

Las respuestas de VR1 se evaluaron tras la adición, en el Flexstation II, de un agonista (capsaicina) a una concentración CE_{80} y la afluencia de Ca^{2+} se evaluó por la medición de la emisión de

fluorescencia (488 nm/525 nm). Las respuestas de fluorescencia iniciales se midieron durante aproximadamente 20 s (16 lecturas en intervalos de 1,28 s) antes de la adición de capsaicina. Los aumentos en la emisión de la fluorescencia tras la adición de capsaicina se midieron durante 40 s más (31 lecturas en intervalos de 1,28 s). Las respuestas se registraron como fluorescencia Máx-Mín. Los aumentos de $[Ca^{2+}]$ intracelular mediados por la inhibición de TRPV1 inducida por antagonista se evaluó con respecto a los pocillos de la misma placa en la que se había añadido capsaicina en ausencia de antagonista (es decir, pre-incubación en solo tampón). Los valores típicos de CI_{50} medidos en el ensayo *in vitro* que se ha descrito anteriormente para los compuestos de la invención es de 3 μM o menos. Para varias realizaciones de la invención se descubrió que el IC_{50} estaba por debajo de 100 nM.

10 Ejemplo 10. Ensayo de Formalina para Antinocicepción

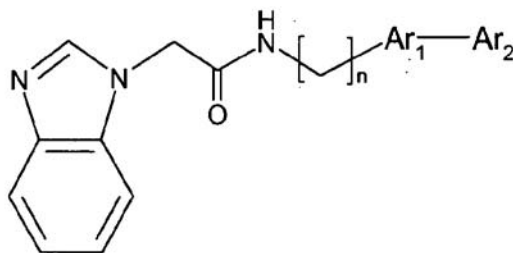
Los efectos antinociceptivos de los compuestos de ensayo se determinaron en el ensayo de formalina en la pata de un ratón. Este modelo evalúa respuestas conductuales a la estimulación continua y nociva generada por el tejido lesionado. La inyección de la solución diluida de formalina en una pata trasera del ratón produce dos fases distintas de comportamiento nociceptivo en varias especies (Dubuissón y Dennis, 1977). El primer periodo comienza inmediatamente después de la inyección de formalina y dura 4-5 minutos. Esta primera fase se sigue de un periodo de 10-15 minutos de comportamiento inactivo, después de lo cual se da una segunda fase de comportamiento nociceptivo. Esta fase continua durante 20-30 minutos más. En un ratón, el método más común de evaluación conductual es el registro del tiempo usado para lamer o morder la pata inyectada es el método más común de evaluación conductual.

Los ratones ICR macho (22-30 g; n = 6-10 por dosis) se habitaron a su entorno de ensayo colocándolos, individualmente, en cajas de observación transparentes Perspex durante 1 hora antes de la administración del fármaco el día del experimento. La solución de formalina, al 0,3% en solución salina estéril, se preparó en forma de una solución renovada a diario. Los compuestos de ensayo se disolvieron en solutol al 5% en agua y se administraron por vía intravenosa (i.v.), 10 ml/kg⁻¹, 5 minutos antes de la inyección subcutánea en la superficie dorsal de una pata trasera de 20 μl de solución de formalina. Después, se midió el número de recuentos de comportamiento nociceptivo mostrado por cada animal usando un sistema automatizado. El comportamiento nociceptivo se midió en dos periodos de tiempo después de la inyección de formalina; 0-5 minutos (Fase 1) y 20-30 minutos (Fase 2). Los valores de DE_{50} se calcularon para cada compuesto de las dos fases de lamido usando una curva ajustada de regresión no lineal de dosis-respuesta sigmoidea (Xlfit, IDDB).

Un DE_{50} típico en la fase II del ensayo de Formalina es de 50 $\mu mol/kg$ o menor. Se descubrió que para varios compuestos de la invención el DE_{50} estaba por debajo de 15 $\mu mol/kg$.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida que tiene la Fórmula general I



Fórmula I

en la que n es 0 ó 1;

- 5 Ar_1 representa un dirradical obtenido a partir de un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}), alquiloxi (C_{1-4}), halógeno, CF_3 o ciano;
- 10 Ar_2 representa un anillo arilo de 6 miembros, comprendiendo opcionalmente 1-3 átomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C_{1-4}) (opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos), alquiloxi (C_{1-4}) (opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos), dialquilamino (C_{1-4}), halógeno, CF_3 o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que se excluyan los derivados en los que n es 0 y $-Ar_1-Ar_2$ representa 4-feniltiazol-2-ilo.
- 15 2. El derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar_2 representa 1,3-fenileno, 2,4-tiazolileno, 2,6-piridinileno, 1,3-pirazolileno, 3,5-oxazolileno o 1,2,4-tiadiazol-3,5-diilo.
3. El derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar_2-Ar_1 representa 1-fenil-1H-pirazol-3-ilo, 4-piridin-2-il-tiazol-2-ilo o 3-fenil-isoxazol-5-ilo.
- 20 4. El derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de la reivindicación 1, en el que n es 0 y Ar_2-Ar_1 representa 1-fenil-1H-pirazol-3-ilo.
5. El derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:
- 2-benzimidazol-1-il-N-bifenil-3-il-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(2'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;

25

 - 2-benzimidazol-1-il-N-(6-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(4-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(4'-cloro-bifenil-3-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(4-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(2'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;

30

 - 2-benzimidazol-1-il-N-(6-fenil-piridin-2-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-bifenil-3-ilmetil-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-bifenil-4-ilmetil-acetamida;

35

 - 2-benzimidazol-1-il-N-bifenil-2-ilmetil-acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il] - acetamida;
 - 2-benzimidazol-1-il-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;

- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il] - acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-metil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1*H*-pirazol-3-il] - acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3,5-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 5 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3-fluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[1-(3,4-difluoro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3-*m*-tolil-isoxazol-5-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida;
- 10 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-cloro-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metoxi-bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(bifenil-4-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 15 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-ciano-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 20 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-fenil]- acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(5-metil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 25 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometoxi-bifenil-3-il)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-[3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 30 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3',4'-difluoro-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 35 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-dimetilamino-bifenil-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;

- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 5 - 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(2'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;
- 2-benzimidazol-1-il-*N*-(3'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetil)-acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 6. Los derivados de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en terapia.

7. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables.

15 8. Use de un derivado de bisaril 2-(benzimidazol-1-il)-acetamida de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por TRPV1.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que el medicamento es para el tratamiento de trastornos de dolor crónico, dolor neuropático agudo y crónico, dolor inflamatorio agudo y crónico y trastornos respiratorios.