

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 661**

51 Int. Cl.:
C07D 235/08 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06835882 .9**
96 Fecha de presentación: **21.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966156**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Nuevos compuestos III**

30 Prioridad:
23.12.2005 US 753604 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
BESIDSKI, Yevgeni;
GRIFFIN, Andrew;
LABRECQUE, Denis;
JOHNSTONE, Shawn;
JONES, Paul;
KERS, Inger;
NYLÖF, Martin y
SKOGHOLM, Karin

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 661 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos Compuestos III

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos, con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento. También se describen aquí procesos para la preparación de dichos compuestos y nuevos productos intermedios usados en la preparación de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sensación de dolor en los mamíferos se debe a la activación de los terminales periféricos de una población especializada de neuronas sensoras conocidas como nociceptores. La capsaicina, el ingrediente activo en pimientos calientes, produce la activación sostenida de los nociceptores y también produce una sensación de dolor dependiente de la dosis en humanos. La clonación del receptor vanilloide 1 (VR1 o TRPV1) demostró que VR1 es el blanco molecular para la capsaicina y sus análogos (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., y otros, *Nature* (1997) v.389 p 816–824). Estudios funcionales usando VR1 indican que es también activado por calentamiento nocivo, acidificación del tejido y otros mediadores inflamatorios (Tominaga, M., Caterina, M.J. y otros, *Neuron* (1998) v.21, p.531–543). La expresión de VR1 es también regulada después del daño al nervio periférico del tipo que conduce al dolor neuropático. Estas propiedades de VR1 lo hace un blanco altamente relevante para el dolor y para las enfermedades que involucran inflamación. Mientras que los agonistas del receptor de VR1 pueden actuar como analgésicos a través de la destrucción de los nociceptores, el uso de agonistas, como la capsaicina y sus análogos, está limitado debido a su estimulación, neurotoxicidad e inducción de hipotermia. Por el contrario, los agentes que bloquean la actividad de VR1 probarían ser más útiles. Los antagonistas mantendrían las propiedades analgésicas, pero evitarían los efectos colaterales de estimulación y neurotoxicidad.

Los compuestos con actividad inhibidora de VR1 se cree que tengan un uso potencial para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos tales como el dolor, especialmente aquel de origen inflamatorio o traumático como la artritis, isquemia, cáncer, fibromialgia, dolor lumbar y dolor postoperatorio (Walker y otros, *J Pharmacol Exp Ther.* (2003) Ene; 304(1):56–62). Además de estos dolores viscerales como el dolor pélvico crónico, cistitis, síndrome del intestino irritable (IBS), pancreatitis y similares, así como el dolor neuropático como la cialgia, neuropatía diabética, neuropatía por VIH, esclerosis múltiple, y similares (Walker y otros *ibid*, Rashid y otros, *J Pharmacol Exp Ther.* (2003) Mar; 304(3):940–8), son estados de dolor potencial que pudieran ser tratados con inhibición del VR1. Estos compuestos se cree también que son potencialmente útiles para los trastornos inflamatorios como el asma, tos, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (Hwang y Oh, *Curr Opin Pharmacol* (2002) Jun; 2(3):235–42). Los compuestos con actividad bloqueadora de VR1 son también útiles para enfermedades de la piel y el prurito como la psoriasis y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), émesis, cáncer, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva (Yiangou y otros, *BJC1 Int* (2001) Jun; 87(9):774–9, Szallasi *Am J Clin Pathol* (2002) 118: 110–21). Los inhibidores de VR1 son también de uso potencial para el tratamiento y/o profilaxis de los efectos de la exposición a los activadores de VR1 como la capsaicina o al gas lacrimógeno, ácidos o calor (Szallasi *ibid*).

Un uso potencial adicional se relaciona con el tratamiento de la tolerancia a los activadores de VR1,

Los inhibidores de VR1 pueden también ser útiles en el tratamiento de la cistitis intersticial y del dolor relacionado con la cistitis intersticial.

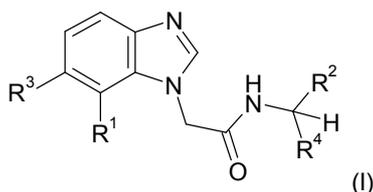
Los inhibidores de VR1 pueden también ser útiles en el tratamiento de la obesidad y la migraña; WO2006/007851 divulga el uso de antagonistas de VR1 para el tratamiento de la obesidad.

WO2004/100865 divulga compuestos que exhiben actividad inhibidora en el receptor de vanilloide 1 (VR1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de dicho tipo de compuestos que exhiben actividad inhibidora en el receptor de vanilloide 1 (VR1), cuyos compuestos exhiben no solamente una potencia mejorada sino también combinaciones optimizadas de potencia y otras propiedades deseables, en particular solubilidad, junto con buenas propiedades Farmacocinéticas y de Metabolismo del Fármaco (DMPK).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I



donde:

R¹ es seleccionado de nitro, ciano, halo, y acetil; R² es seleccionado de fenil, heteroaril, fenilmetil, y feniloximetil;

5 donde R² es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alquinilo C₁₋₆, cicloalquilalcoxi C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇, y alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, dicho(s) sustituyente(s) Q estando unido(s) al (a los) anillo(s) aromático(s) y/o heteroaromático(s) de R²;

R³ es H o F;

R⁴ es metil, metoxicarbonil o etil;

y sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

10 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R¹ es seleccionado de nitro, ciano, fluoro, cloro, y acetil.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R¹ es nitro.

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R¹ es ciano o halo.

Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R¹ es ciano, cloro, o fluoro.

15 Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es seleccionado de fenil, piridinil, tienil, fenilmetil, y feniloximetil.

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es fenil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q con un sustituyente Q en posición-para con relación al punto de unión.

20 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es piridin-3-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 6 del anillo de piridina.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es piridin-2-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina.

25 Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es tien-2-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 5 del anillo de tiofeno.

Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es fenilmetil.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es fenoximetil.

30 Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde Q es seleccionado de (1-metilprop-2-in-1-il)oxi, 1-metilpropiloxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxi-1-metil-etoxi, 2-metoxi-propoxi, cloro, cloro(difluoro)metil, ciclopentiloxi, ciclopropil, ciclopropilmetoxi, etoxi, etinilfenil, fluoro, isopropoxi, isopropil, metoxi, metilpiperidiniloxi, propoxi, terc-butil, trifluorometoxi, y trifluorometil.

35 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R² es sustituido con dos sustituyentes Q, uno de los cuales es seleccionado de 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, ciclopentiloxi, metoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-metoxipropiloxi, y metilpiperidiniloxi; y otro de los cuales es seleccionado de cloro, fluoro, y trifluorometil.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde R⁴ es metil.

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I

donde

40 R¹ es seleccionado de nitro, ciano, cloro, fluoro, y acetil; y

45 R² es fenil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de (1-metilprop-2-in-1-il)oxi, 1-metilpropiloxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxi-1-metil-etoxi, 2-metoxi-propoxi, cloro, cloro(difluoro)metil, ciclopentiloxi, ciclopropil, etoxi, etinilfenil, fluoro, isopropil, metilpiperidiniloxi, propoxi, terc-butil, trifluorometoxi, y trifluorometil, con un sustituyente Q en posición-para en relación al punto de unión. Específicamente, R¹ puede ser seleccionado de nitro, ciano, y fluoro; y R² fenil puede ser sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de (1-metilprop-2-in-1-il)oxi, 1-metilpropiloxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxi-1-metil-etoxi, cloro, ciclopentiloxi, ciclopropil,

etoxi, etinilfenil, fluoro, isopropil, metilpiperidiniloxi, propoxi, terc-butil, trifluorometoxi, y trifluorometil, con un sustituyente Q en posición-para con relación al punto de unión.

Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I donde

R¹ es seleccionado de nitro, ciano, cloro, y fluoro; y

- 5 R² es piridinil o tienil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-isopropoxi, cloro, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, isopropoxi, terc-butil, y trifluorometil. Específicamente, R² puede ser piridinil o tienil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2-isopropoxi, cloro, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, isopropoxi, terc-butil, y trifluorometil.
- 10 Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos seleccionados del grupo que consiste de
- 2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluoro-metil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluoro-metil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)acetamida,
- 15 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-etinilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
- 20 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 2-(7-Cloro-benzoimidazol-1-il)-N-[1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
- 25 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)acetamida,
- 30 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
- 35 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,

- 2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 metil (4-terc-butilfenil){[(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetil]amino}acetato,
 N-((1S)-1-[4-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 5 N-(1-[2-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-(4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 10 N-[(1S)-1-(4-etoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-(4-isopropoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-etinilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 15 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida, N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 20 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butilpiridin-2-il)etil]-2-(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 25 N-((1S)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-[4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 30 N-[1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-[(2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[5-cloro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 35 N-[1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[6-(ciclopentiloxi)piridina-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida, y
 N-[1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos seleccionados del grupo que consiste de
 N-((1S)-1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y

5 N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida

Aún otra realización de la invención se relaciona con los compuestos seleccionados del grupo que consiste de

2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluoro-metil)etoxi]fenil}etil)acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluoro-metil)etoxi]fenil}etil)acetamida,

10 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[cloro(difluoro)metil]fenil}etil)acetamida,

2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-etinilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,

15 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluoro-metil)etoxi]fenil}etil)acetamida,

2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-fluoro-4-(trifluoro-metil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,

20 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,

2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,

25 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,

2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 metil (4-terc-butilfenil){[(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetil]amino}acetato,

30 N-((1S)-1-{4-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-((1S)-1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-{2-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-{4-[cloro(difluoro)metil]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-(4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

35 N-[(1S)-1-(4-etoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[(1S)-1-(4-isopropoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

- N-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-etinilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 5 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[(1S)-1-[4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 10 N-[1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y
 N-[1-[4-[(2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.
 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos seleccionados del grupo que consiste de
 N-[1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 15 N-[1-[6-(ciclopentiloxi)piridina-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propil]acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]acetamida,
 20 N-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[5-cloro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 2-(7-Cloro-benzoimidazol-1-il)-N-[1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-acetamida,
 N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 25 N-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butilpiridin-2-il)etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil]acetamida,
 30 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil]acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil]acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil]acetamida,
 N-[1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.
 35 Una realización aún adicional de la invención se relaciona con los compuestos seleccionados del grupo que consiste de
 N-[1-(6-terc-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[1-(6-terc-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[1-(6-terc-butil-4-metilpiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[1-(6-terc-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[1-(6-terc-butilpiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

- 5 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y
2-(7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]acetamida

A continuación son listadas las definiciones de varios términos usados en la especificación y reivindicaciones para describir la presente invención.

- 10 Para evitar dudas se entiende que donde en esta especificación un grupo es calificado por 'definido aquí anteriormente', 'aquí anteriormente definido' o 'definido anteriormente' dicho grupo abarca la definición más amplia y que aparezca primero así como cada una y todas las otras definiciones para ese grupo.

Para evitar dudas se entiende que en esta especificación 'C₁₋₃' significa un grupo carbono que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, 'C₁₋₆' significa un grupo carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, y 'C₃₋₇' significa un grupo carbono que tiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono,

- 15 En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "alquil" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y puede ser, pero no está limitado a metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, t-pentil, neo-pentil, n-hexil o i-hexil, t-hexil.

El término "amina" o "amino" se refiere a radicales de la fórmula general -NRR', donde R y R' son independientemente seleccionados de hidrógeno o un radical hidrocarbilo.

- 20 El término "aromático" se refiere a radicales hidrocarbilo que tienen uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tiene carácter aromático, (*por ejemplo*, 4n + 2 electrones deslocalizados) y comprendiendo 6 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

- 25 El término "aril" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tiene carácter aromático, (*por ejemplo*, 4n + 2 electrones deslocalizados) y comprendiendo 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, donde el radical está localizado en un carbón del anillo aromático.

En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquil" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo, cíclico saturado, opcionalmente sustituido. El término "C₃₋₇cicloalquil" puede ser ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil o cicloheptil.

- 30 El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "mitad heterocíclica" se refiere a los radicales monovalentes y divalentes que contiene el anillo y que tiene uno o más heteroátomos, independientemente seleccionados 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 no saturadas, conteniendo uno o más doble enlaces, y las mitades heterocíclicas pueden contener más de un anillo.

- 35 El término "heterocicloalquilo" denota un grupo hidrocarburo parcialmente o completamente saturado, no aromático de 3 a 7 miembros, el cual contiene un anillo y al menos un heteroátomo. Ejemplos de dicho heterociclo incluye, pero no está limitado a pirrolidinilo, pirrolidonoilo, piperidinilo, piperazinoilo, morfolinoilo, oxazolino, 2-oxazolino o tetrahidrofuranoilo.

- 40 En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroaril" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido no saturado conteniendo al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Ejemplos de "heteroaril" pueden ser, pero no está limitado a piridil, pirrolil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, pirazolil, benzofuril, indolil, isoindolil, bencimidazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tetrazolil, triazolil o oxazolil.

- 45 En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, los términos "arilalquil" y "heteroarilalquil" se refieren a un sustituyente que está unido por medio del grupo alquil a un grupo aril o heteroaril.

En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, los términos "halo" y "halógeno" pueden ser fluoro, yodo, cloro o bromo.

- 50 En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "haloalquil" significa un grupo alquil como se definió anteriormente, el cual es sustituido con halo como se definió anteriormente. El término "C₁₋₆haloalquil" puede incluir, pero no está limitado a fluorometil, difluorometil, trifluorometil, fluoroetil, difluoroetil o bromopropil.

La presente invención se relaciona con los compuestos de la invención como se definió aquí anteriormente así como con las sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de la invención.

- 5 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida, por ejemplo un ácido orgánico o inorgánico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica.

- 10 Otras sales farmacéuticamente aceptables y métodos de preparar estas sales pueden ser encontrados en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (Edición 18^{va}, Mack Publishing Co.).

Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-), y será entendido que la invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisoméricos y geométricos.

La invención también se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención.

Métodos de Preparación

- 15 Algunos compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en PCT/SE2004/000738,

También se proporcionan procesos para preparar compuestos de fórmula I, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

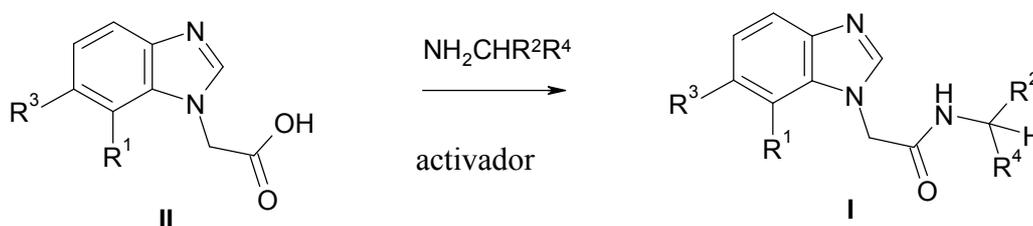
- 20 A través de la siguiente descripción de tales procesos debe ser entendido que, cuando sea apropiado, grupos de protección adecuados serán añadidos a, y posteriormente eliminados de, los diferentes reactivos y productos intermedios de una manera que será fácilmente entendida por una persona versada en el arte de síntesis orgánica. Procedimientos convencionales para usar tales grupos de protección así como ejemplos de grupos de protección adecuados son descritos, por ejemplo, en "Protective Grups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas son descritas en los libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Marzo, 4^{ta} ed. McGraw Hill (1992) u, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Para los ejemplos representativos de la química de los heterocíclicos ver por ejemplo "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3^{ra} ed. Chapman y Hall (1995), p. 189-224 y "Heterocyclic Chemistry", T. L. Gilchrist, 2^{da} ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282,

- 30 El término "temperatura de la habitación" y "temperatura ambiente" significaría, a menos que se especifique lo contrario, una temperatura entre 16 y 25 °C.

Métodos de Preparación

Una realización se relaciona con los procesos para la preparación del compuesto de fórmula I de acuerdo con el Método A o Método B Generales, donde R¹ hasta R⁴, son definidos como en la fórmula I, comprendiendo;

- 35 Método A

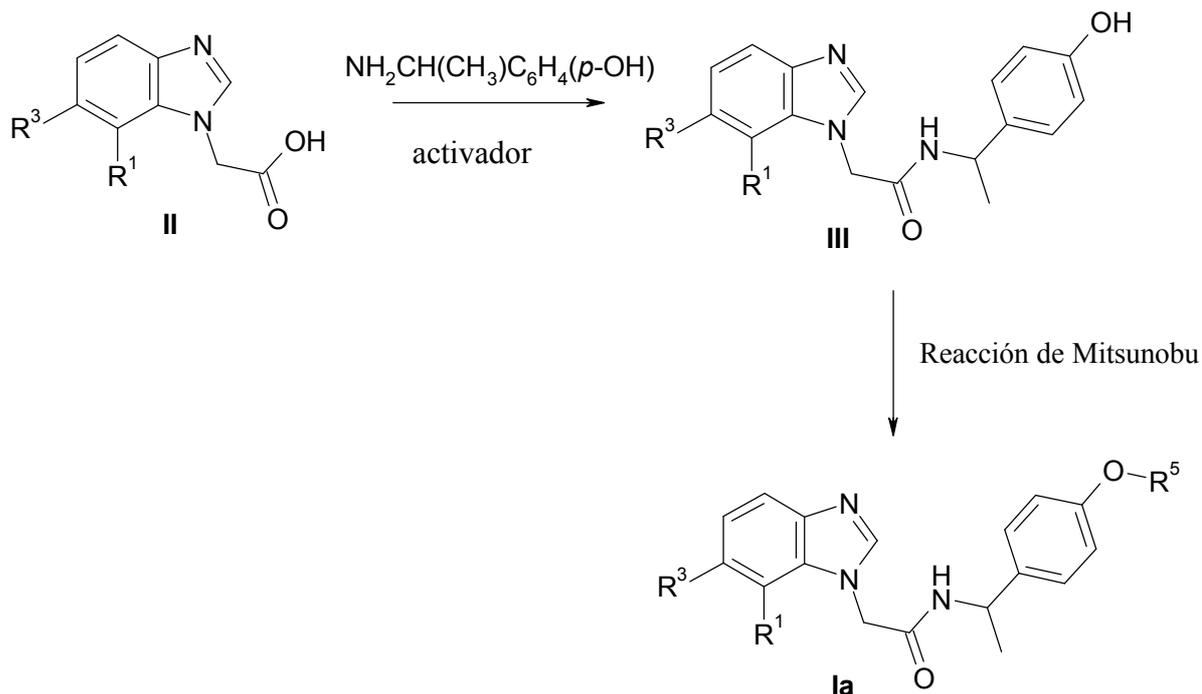


- 40 donde el compuesto diana de fórmula I es obtenido a partir del ácido bencimidazolilacético de fórmula II o su forma desprotonada, *via* su conversión en una forma activada, es decir tanto el acil cloruro por tratamiento con oxalil cloruro o el anhídrido mezclado por tratamiento con O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato y tratamiento posterior con una amina apropiada NH₂CHR²R⁴. Esta reacción puede ser realizada de cualquier manera conocida por una persona versada en el arte. La activación puede ser realizada usando cualquier otro reactivo de activación similar como el 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto o 1,1'-carbonildiimidazol. Solventes adecuados a ser usados para esta reacción pueden ser los hidrocarburos halogenados como el cloroformo, diclorometano y dicloroetano o compuestos aromáticos y heteroaromáticos como el benceno, tolueno, xileno, piridina y lutidina o éteres como el etil éter, tetrahidrofurano y dioxano o solventes polares apróticos como el acetonitrilo y dimetilformamida, o cualquier mezcla de los mismos. Catalizadores como bases heteroaromáticas como la piridina y

lutidina o aminas terciarias como la trietilamina, *N*-metilmorfolina y etil diisopropilamina pueden ser usados también. La temperatura puede estar entre -30 y 50°C y el tiempo de reacción entre 1 y 30 h.

5 Los materiales de partida, los ácidos de fórmula II, pueden ser obtenidos usando procedimientos de múltiples pasos descritos en detalle en los siguientes ejemplos de síntesis, comenzando a partir de los bencenos 1,2,3-trisustituídos y bencenos 1,2,3,4-tetrasustituídos apropiadamente comercialmente disponibles.

Método B



10 donde el compuesto diana de fórmula Ia es obtenido por un procedimiento de 2 pasos a partir del ácido bencimidazolilacético de fórmula II o su forma desprotonada. El primer paso incluye la conversión del ácido II en el producto intermedio III de acuerdo con el procedimiento del Método A, mientras que en el segundo paso el producto intermedio es convertido en el producto final en condiciones de Mitsunobu usando un alcohol apropiado R^5OH .

Productos intermedios

Los productos intermedios son compuestos seleccionados del grupo que consiste de

N-[(1*S*)-1-(4-hidroxifenil)etil]-2-(7-nitro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida,

15 1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina,

1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina,

1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina,

1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etanamina,

1-[6-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]etanamina,

20 1-(4-[(2*S*)-2-metoxipropil]oxi)fenil]etanamina,

1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etanamina,

1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanamina,

1-[4-[(2*S*)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanamina,

ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético,

25 [(5-*terc*-butil-2-tienil)metil]amina,

[1-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)etil]amina,

6-*terc*-butil-4-metilnicotinonitrilo,
 [1-(6-*terc*-butilpiridin-3-il)etil]amina,
 [1-(6-*terc*-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]amina,
 [1-(6-*terc*-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil]amina,
 5 [1-(6-*terc*-butil-4-metilpiridin-3-il)etil]amina,
 6-*terc*-butil-2-metilnicotinonitrilo, y
 [1-(6-*terc*-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]amina.

Los compuestos anteriores son productos intermedios en la preparación de compuestos de la invención.

Composición farmacéutica

10 De acuerdo con una realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente activa del compuesto de la invención, o sales, solvatos o sales solvatadas del mismo, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes y/o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

15 La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como una comprimido, píldora, jarabe, polvo, gránulo o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para la administración tópica por ejemplo como una pomada, parche o crema o para la administración rectal por ejemplo como un supositorio.

20 En general las composiciones anteriores pueden ser preparadas de una manera convencional usando uno o más excipientes convencionales, portadores inertes y/o diluyentes farmacéuticos aceptables.

Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, son aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración peroral y alrededor de 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral.

25 La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores como la indicación relevante, la severidad de la enfermedad que está siendo tratada, la vía de administración, la edad, el peso y el sexo del paciente y el compuesto particular que está siendo usado, y puede ser determinada por un médico.

Ejemplos de composición farmacéutica

30 Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas conteniendo un compuesto de la invención, o sales, solvatos o sales solvatadas del mismo, (en lo adelante compuesto X), para uso preventivo o terapéutico en mamíferos:

(a): Comprimido	mg/comprimido
Compuesto X	100
Lactosa	182,75
Croscarmelosa de sodio	12,0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

(b): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa	488,5

(b): Cápsula	mg/cápsula
Estearato de magnesio	1,5

(c): Inyección	(50 mg/ml)
Compuesto X	5,0% p/v
Solución de hidróxido de sodio 1M	15,0% v/v
Ácido clorhídrico 0,1M	(para ajustar el pH a 7,6)
Polietileno glicol 400	4,5% p/v
Agua para inyección	hasta 100%

Las composiciones anteriores pueden ser obtenidas por procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico.

5 Uso médico

Sorprendentemente, ha sido encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en terapia. Los compuestos de la invención, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, así como sus metabolitos activos correspondientes, exhiben un alto grado de potencia y selectividad por los grupos del receptor vanilloide 1 (VR1) individuales. Correspondientemente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con activación excitatoria del receptor vanilloide 1 (VR1).

Los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibitor de VR1 en mamíferos, incluyendo el hombre.

Los VR1 son altamente expresados en el sistema nervioso periférico y en otros tejidos. Así, se espera que los compuestos de la invención sean bien adecuados para el tratamiento de los trastornos mediados por VR1,

Los compuestos de la invención se espera que sean adecuados para el tratamiento del dolor agudo y crónico, el dolor neuropático agudo y crónico y el dolor inflamatorio agudo y crónico.

Ejemplos de tal trastorno pueden ser seleccionados del grupo que comprende el dolor lumbar, el dolor postoperatorio, los dolores viscerales como el dolor pélvico crónico y similares.

Los compuestos de la invención se espera también que sean adecuados para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

Otros trastornos relevantes pueden ser seleccionados del grupo que comprende la cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y el dolor relacionado con ésta, isquémico, cialgia, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y neuropatía por VIH.

Trastornos relevantes adicionales pueden ser seleccionados del grupo que comprende la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y pancreatitis.

Otros trastornos relevantes están relacionados con las enfermedades respiratorias y pueden ser seleccionados del grupo que comprende el asma, tos, enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

Aún otros trastornos relevantes son la obesidad y las enfermedades o trastornos relacionados con la obesidad, o la migraña.

En una realización la obesidad o las enfermedades o trastornos relacionados con la obesidad, es seleccionada de las siguientes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, enfermedad cardiovascular, hipertensión, resistencia a la insulina, cáncer y trastornos reproductivos.

El(los) inhibidor(es) de VR1 puede(n) ser administrado(s) por una vía oral o inhalado(s). La enfermedad respiratoria puede ser una enfermedad aguda y crónica y puede estar relacionada con infección(es) y/o exposición a contaminación ambiental y/o productos irritantes.

Los compuestos de la invención pueden también ser usados como antitoxina para tratar la (sobre-) exposición a activadores de VR1 como la capsaicina, gas lacrimógeno, ácidos o calor. Con relación al calor, hay un uso potencial para los antagonistas de VR1 en el dolor inducido por quemaduras (sol), o el dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras.

5 Los compuestos pueden además ser usados para el tratamiento de tolerancia a los activadores de VR1,

Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1,

10 Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico.

Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento del dolor nociceptivo agudo y crónico.

15 Aún otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático agudo y crónico.

Aún una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico.

20 Una realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento del dolor lumbar, dolor postoperatorio y dolores viscerales como el dolor pélvico crónico.

25 Otra realización de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento de la cistitis, incluyendo la cistitis intersticial y el dolor relacionado con ésta, isquémico, cialgia, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis, dolor y otros signos y síntomas asociados con el cáncer, émesis, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y neuropatía por VIH.

Una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágal (GERD), síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y pancreatitis.

30 Aún una realización adicional de la invención se relaciona con los compuestos de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas del grupo que comprende el asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad del pulmón obstructiva crónica y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

35 Una realización de la invención se relaciona con el uso del compuesto de la invención como el definido aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias, y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente.

40 También se considera aquí un método de tratamiento de los trastornos mediados por VR1 y trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre que necesita de ese tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la invención, como los definidos aquí anteriormente.

45 Una realización adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como los definidos aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por VR1 y para el tratamiento de trastornos del dolor agudo y crónico, dolor neuropático agudo y crónico y dolor inflamatorio agudo y crónico, y enfermedades respiratorias, y cualquier otro trastorno mencionado anteriormente.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" y "tratamiento" incluye la prevención y profilaxis, a menos que hayan indicaciones específicas en contrario. Los términos "tratar", "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados en consecuencia.

50 En esta especificación, a menos que se especifique lo contrario, el término "inhibidor" y "antagonista" significa un compuesto que por cualquier medio, parcialmente o completamente, bloquea el paso de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el ligando.

El término "trastorno", a menos que se especifique lo contrario, significa cualquier condición y enfermedad asociada con la actividad del receptor vanilloide.

Uso No- Médico

- 5 En adición a su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la invención, o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de VR1 relacionados con la actividad en animales de laboratorio tal como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Ejemplos

- 10 La invención será ahora ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

Abreviaturas

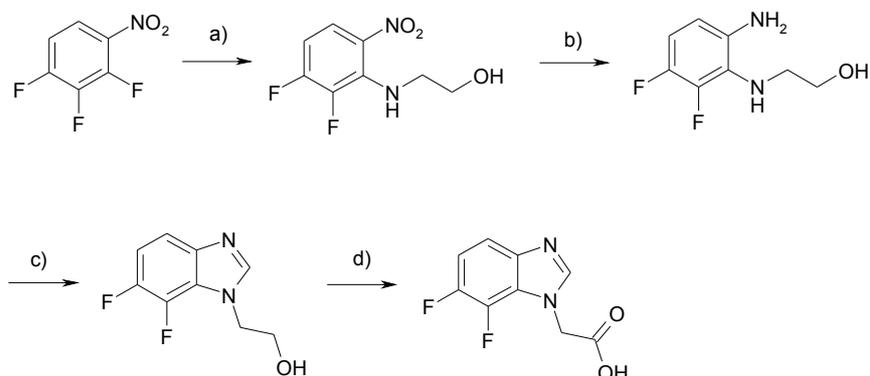
- | | |
|--------------|---|
| DCE | dicloroetano |
| DCM | diclorometano |
| DMAP | dimetilaminopiridina |
| 15 EDC | 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro |
| HATU | O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato |
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |
| LC | cromatografía líquida |
| MS | espectroscopia de masas |
| 20 ret. time | tiempo de retención |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| DMF | dimetilformamida |
| TMEDA | tetrametiletilenodiamina |
| 25 EtOAc | etil acetato |

Métodos Generales

- 30 Todos los materiales de partida están comercialmente disponibles o descritos en la literatura. Los espectros de la ¹H NMR fueron registrados en Bruker a 400 MHz. Los espectros de masas fueron registrados utilizando técnicas de ionización con electrospray (LC-MS; LC:Waters 2790, columna XTerra MS C₈ 2, 5 μm 2,1X30 mm, gradiente del buffer H₂O+0,1%TFA:CH₃CN+0,04%TFA, MS: micromasa ZMD// buffer de acetato de amonio).

Síntesis de los productos intermedios: ácidos 7-sustituidos 1H-bencimidazol-1-il-acético, 1) – 5)

- 1) ácido (7-Nitro-1H-bencimidazol-1-il)acético – esta síntesis está descrita en WO2004/100865,
 2) ácido (7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)acético – esta síntesis está descrita en WO2004/100865,
 35 3) ácido (6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acético



a) Etanol, aminoetanol, b) Pd/C 10%, etanol, etil acetato c) 1- ácido fórmico, 2- 2N NH₃ etanol

d) TEMPO, NaClO₂, NaClO, MeCN, 6,8 Buffer de Fosfato

5 **A 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol:** Una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (5,0 g, 28,2 mmol) y etanolamina (1,72 g, 28,2 mmol) en 100 ml de etanol es agitada durante toda la noche a temperatura ambiente luego a 70 °C durante 5 horas. La reacción es concentrada hasta secarse y purificada por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de 80/20 a 20/80 heptano/etil acetato proporcionando un sólido naranja. Rendimiento (3,8 g, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

10 **B 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 etil acetato y 30 ml de etanol es añadido 10 % Pd/C (380 mg). La reacción es agitada bajo 50 PSI de hidrógeno durante 3 horas. La presión es periódicamente ajustada a 50 PSI. La reacción es filtrada a través de celita, enjuagada con etanol y concentrada. El material resultante es usado sin purificación adicional en el próximo paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

20 **C 2-(6,7-difluoro-1H-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 durante 2 horas. La reacción es concentrada hasta secarse, tomada en 100 ml de NH₃ 2 N en etanol y agitada durante 2,5 hrs. La reacción es concentrada y tomada en etil acetato. El precipitado resultante es recogido por filtración y enjuagado con etil acetato frío. El licor madre es concentrado y purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando etil acetato/heptano. El rendimiento combinado es 3,2 g o 93 % para dos pasos basado en 3,8 g de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,06 (dt, J=4,78, 0,98 Hz, 2 H), 4,39 (t, J=4,78 Hz, 2 H), 6,92 (ddd, J=11,03, 8,89, 7,42 Hz, 1 H), 7,12 (ddd, J=8,89, 3,71, 1,27 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H)

D ácido (6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético.

25 2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)etanol (2,96 g, 15 mmol) es tomado en 75 ml de MeCN y buffer de fosfato de sodio (56 ml, 0,67 M, pH 6,8) y la mezcla es calentada hasta 42 °C. Tempo (165 mg, 1,05 mol) es añadido seguido por la adición simultánea en forma de gotas de una solución de NaClO₂ (3,38 g, 80 % pura, 30 mmol en 15 ml de agua) y una solución de lejía (350 µL de 6 % NaOCl en 7,5 mL de agua) durante 1,5 horas. Después de 48 hrs, las mismas cantidades de NaClO₂ y lejía son añadidas. Después de unas 24 horas adicionales, Tempo (165 mg, 1,05 mol) es añadido y la reacción es agitada durante 72 hrs. La reacción oscurecida se deja enfriar hasta la temperatura ambiente seguido por la adición en forma de gotas de 30 ml de una solución saturada de Na₂SO₃ (exotérmica). La reacción se hace casi incolora. Usando NaOH 2 N, el pH es aumentado hasta 9,2 y la reacción es extraída 4 veces con etil acetato. El pH es luego descendido hasta 3,8 con HCl 2 N y la solución se deja reposar durante 48 horas. Se recuperan 1,98 gramos de material cristalino blanco. El licor madre es reducido a la mitad del volumen y se deja reposar. Unos 260 mg adicionales son recogidos. (Rendimiento combinado 2,23 g, 70 %)

¹H NMR (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)

4) ácido (7-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)acético – esta síntesis está descrita en WO2004/100865, Ejemplo 12,

5) ácido (7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)acético

40 **A. 1-[1-(2-Hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-il]etanona.**

Una solución de 1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-7-carbonitrilo (0,29 g, 1,5 mmol) en THF seco (6,2 ml) fue enfriada hasta -78 °C y MeLi (5,8 mL, 9,3 mmol) fue añadido lentamente. Después de la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y mantenida así durante 30 min. Luego la temperatura fue

bajada hasta -78°C nuevamente y agua (4 ml) fue añadida lentamente. Después del calentamiento la mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 4 y calentada a 50°C durante 30 min. Los solventes fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo fue particionado entre etil acetato y NaHCO_3 ac.. El extracto orgánico fue posteriormente lavado con agua y salmuera, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado. La purificación fue realizada en columna flash de sílice usando etil acetato – metanol como el eluyente.

Rendimiento 0,25 g (80%). Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z : 204,23, encontrado 205,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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).

B. El compuesto del título: ácido (7-acetil-1*H*-bencimidazol-1-il)acético, fue preparado y aislado como una sal de trietilamonio de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido (7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (parte D). Rendimiento 116 mg (30%). Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z : 218,21, encontrado 219,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,02 (t, $J=7,1$ Hz, 9 H) 2,56 (s, 3 H) 2,68 – 2,77 (m, 6 H) 4,91 (s, 2 H) 7,24 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,81 – 7,85 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H).

Síntesis de los productos intermedios: aminas, 6) – 16)

6) N-[(1*S*)-1-(4-hidroxifenil)etil]-2-(7-nitro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el método general de síntesis de los compuestos dianas (ver a continuación) a partir del ácido (7-nitro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético y 4-[(1*S*)-1-aminoetil]fenol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,26 (s, 1 H) 8,55 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=8,03$ Hz, 1 H) 7,05 – 7,15 (m, 2 H) 6,64 – 6,75 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 4,71 – 4,83 (m, 1 H) 1,32 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 341 $[\text{M}+\text{H}]$

7) 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina

A. 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinonitrilo

A 6-cloronicotinonitrilo (0,30 g, 2,2 mmol) fue añadida una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (0,19 mL, 2,6 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (solución 1M en THF, 2,5 mL, 2,5 mmol) a $0-5^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Agua fue añadida (20 mL) seguido por la extracción con etil acetato (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada al vacío proporcionando 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinonitrilo, 0,42 g (96%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,76 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 8,25 (dd, $J=8,53$, 2,26 Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 5,09 (q, $J=8,95$ Hz, 2 H).

B. A 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinonitrilo (0,42 g, 2,1 mmol) en THF (4 mL) bromuro de metil magnesio (3M en dietil éter, 1,4 mL, 4,2 mmol) fue añadido en forma de gotas a -78°C . La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3–5 horas luego enfriada hasta -78°C . Metanol (10 mL) fue añadido seguido por la adición de borohidruro de sodio (0,24 g, 6,3 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue diluida con agua (20 mL), concentrada y extraída con cloroformo (40 mL). La mezcla fue filtrada para facilitar la separación de las capas. La fase orgánica fue separada y extraída con ácido clorhídrico (5%, 20 mL). La fase acuosa fue concentrada hasta secarse al vacío y coevaporada dos veces con acetonitrilo para producir el producto del título como una sal con ácido clorhídrico (0,4 g, 75%). Fue convertido a la forma neutral de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina por extracción con cloroformo a partir de una solución de agua basificada (pH 8–9). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,13 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1 H) 6,91 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 4,96 (q, $J=9,29$ Hz, 2 H) 4,00 (q, $J=6,53$ Hz, 1 H) 1,24 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 221 $[\text{M}+\text{H}]$

8) 1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento de 2 pasos descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina comenzando a partir de 6-cloronicotinonitrilo y 2-fluoroetanol.

6-(2-fluoroetoxi)nicotinonitrilo: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,70 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,18 (dd, $J=8,66$, 2,38 Hz, 1 H) 7,07 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 4,49 – 4,88 (m, 4 H). MS (ESI) m/z : 167 $[\text{M}+\text{H}]$

1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,08 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1 H) 6,80 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 4,37 – 4,81 (m, 4 H) 3,97 (q, $J=6,53$ Hz, 1 H) 1,24 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 185 $[\text{M}+\text{H}]$

9) 1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento de 2 pasos descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]jetanamina comenzando a partir de 6-cloronicotinonitrilo y 2,2-difluoroetanol.

6-(2,2-difluoroetoxi)nicotinonitrilo: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,23 (dd, $J=8,78$, 2,51 Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J=8,66$, 0,63 Hz, 1 H) 6,23 – 6,62 (m, 1 H) 4,58 – 4,74 (m, 2 H)

1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,11 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1 H) 6,85 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 6,19 – 6,54 (m, 1 H) 4,46 – 4,60 (m, 2 H) 3,99 (q, $J=6,53$ Hz, 1 H) 1,24 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 203 [M+H]

10) 1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento de 2 pasos descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina comenzando a partir de 6-cloronicotinonitrilo y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol.

6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinonitrilo: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,75 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 8,26 (dd, $J=8,53$, 2,26 Hz, 1 H) 7,17 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 6,51 – 6,84 (m, 1 H) 4,96 (t, $J=14,18$ Hz, 2 H)

1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etanamina: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,12 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1 H) 6,88 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 6,48 – 6,82 (m, 1 H) 4,82 (t, $J=14,30$ Hz, 2 H) 3,99 (q, $J=6,61$ Hz, 1 H) 1,24 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 253 [M+H]

15) 11) 1-[6-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]etanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento de 2 pasos descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina comenzando a partir de 6-cloronicotinonitrilo y ciclopentanol.

6-(ciclopentiloxi)nicotinonitrilo: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,67 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 8,11 (dd, $J=8,78$, 2,26 Hz, 1 H) 6,93 (d, $J=9,29$ Hz, 1 H) 5,37 – 5,48 (m, 1 H) 1,84 – 2,05 (m, 2 H) 1,51 – 1,81 (m, 6 H). MS (ESI) m/z : 189 [M+H]

1-[6-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]etanamina: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,06 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 5,27 – 5,36 (m, 1 H) 3,95 (q, $J=6,53$ Hz, 1 H) 1,85 – 2,00 (m, 2 H) 1,53 – 1,77 (m, 6 H) 1,23 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 207 [M+H]

12) 1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina, paso B, comenzando a partir de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,28 – 7,34 (m, 2 H) 6,94 – 7,00 (m, 2 H) 4,70 (q, $J=8,78$ Hz, 2 H) 3,95 (q, $J=6,53$ Hz, 1 H) 1,21 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 220 [M+H]

14) 1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanamina

30) A. 4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-hidroxi-N-metilpiperidina (133 mg, 1,15 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (150 mg, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) fue agitada bajo nitrógeno durante 10 min. 4-Fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (218 mg, 1,15 mmol) fue añadido, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue eliminado *al vacío*, y el residuo fue particionado entre una solución de NaOH 1 M y etil acetato. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 95:5:0,5) proporcionando 0,18 g (54% rendimiento) del producto puro como un sólido incoloro. MS (APCI) m/z 285 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1,67–1,74 (m, 2 H), 1,89–1,95 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,26–2,31 (m, 2 H), 2,44–2,48 (m, 2 H), 4,78–4,82 (m, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

40) B. El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina, paso B, comenzando a partir de 4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)benzonitrilo. Rendimiento 49 mg, 62% (aceite) después de la cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 80:20:1). MS (APCI) m/z 303 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 1,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,64–1,72 (m, 2 H), 1,86–1,92 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,21–2,27 (m, 2 H), 2,47–2,55 (m, parcialmente solapado con picos DMSO, 2 H), 3,97–4,02 (m, 1 H), 4,55–4,60 (m, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 8,7$, 1,9 Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

15) 1-[4-[(2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanamina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 1-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etanamina, parte A y B, comenzando a partir de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo y (S)-(+)-2-metoxipropanol. Rendimiento 39 mg, 30% (aceite) después de la cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 92:8:0,5). MS (APCI) m/z 278 [M+H]. ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 3,32 (s, solapado con pico de agua, 3 H), 3,62–3,68 (m, 1 H), 3,98–4,08 (m, 3 H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,55–7,58 (m, 1 H), 7,60–7,61 (m, 1 H).

16) 1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil)etanamina

A. *tert*-butil [1-(4-hidroxifenil)etil]carbamato

5 A 1-(4-hidroxifenil)etanamina (0,96 g, 7,0 mmol) en THF (20 mL) trietilamina (2,9 mL, 21 mmol) fue añadida seguida por la adición de di-*tert*-butil dicarbonato (1,8 g, 8,4 mmol) en THF (20 mL) durante 5 minutos. La mezcla resultante fue agitada durante 15 horas, los volátiles eliminados bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de heptanos: etil acetato 9:1 a 1:1 proporcionando 1,1 g de *tert*-
10 *butil* [1-(4-hidroxifenil)etil]carbamato (64 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,03 – 7,11 (m, $J=8,41$ Hz, 2 H) 6,63 – 6,72 (m, 2 H) 4,45 – 4,56 (m, 1 H) 1,35 (s, 9 H) 1,25 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 238 [M+H]

B. *tert*-butil [1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil)etil]carbamato

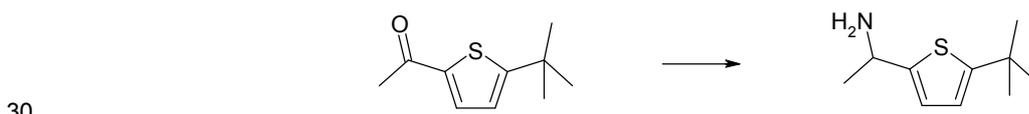
15 A *tert*-butil [1-(4-hidroxifenil)etil]carbamato (0,31 g, 1,3 mmol) en THF (10 mL) (s)-(+)-2-metoxipropanol (0,14 g, 1,5 mmol), trifenilfosfina (0,36 g, 1,4 mmol) y diisopropil azodicarboxilato (0,27 mL, 1,4 mmol) fueron añadidos; la mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 21 horas. Los volátiles fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo purificado en cromatografía en columna en gel de sílice usando heptanos : etil acetato 4:1 proporcionando 0,29 g de *tert*-butil [1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil)etil]carbamato (74 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,29 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,15 – 7,21 (m, $J=8,78$ Hz, 2 H) 6,84 – 6,89 (m, $J=8,53$ Hz, 2 H) 4,50 – 4,60 (m, 1 H) 3,84 – 3,93 (m, 2 H) 3,59 – 3,68 (m, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 1,26 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H) 1,15 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 310 [M+H]

C. 1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil)etanamina

25 *tert*-Butil [1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil)etil]carbamato (0,29 g, 0,94 mmol) fue tratado con ácido trifluoroacético (2 mL) en diclorometano (18 mL) durante 25 minutos, los volátiles eliminados bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano : metanol : trietilamina 98:1:1 dando el compuesto del título en 0,12 g (59 %) de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 2 H) 7,34 – 7,41 (m, $J=8,78$ Hz, 2 H) 6,97 – 7,03 (m, 2 H) 4,35 (q, $J=6,78$ Hz, 1 H) 3,93 (d, $J=5,02$ Hz, 2 H) 3,60 – 3,70 (m, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (q, $J=7,11$ Hz, 1 H) 1,45 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H) 1,16 (d, $J=6,27$ Hz, 3 H)

Síntesis de los productos intermedios: aminas, 19) – 20)

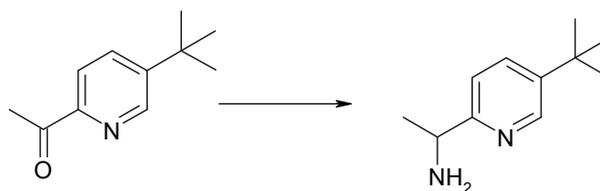
19) [(5-*tert*-butil-2-tienil)etil]amina.



1-(5-*tert*-butil-2-tienil)etanona (410 mg, 2,2 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (128 mg, 4,5 mmol) son agitados durante toda la noche en NH_3 2 N en etanol (5,5 ml, 11 mmol). A esta pasta es añadido NaBH_4 (124 mg, 3,3 mmol) y la agitación se continua durante unas 24 hrs adicionales. La reacción es luego diluida con NH_4OH y agitada durante 1 hora. La mezcla es filtrada a través de celita y enjuagada con etil acetato. Agua y etil acetato son añadidos y la capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída tres veces con etil acetato y los productos orgánicos combinados son lavados con HCl 1 N. La fase acuosa es separada y lavada con etil acetato, hecha básica con NaOH 1 N y luego extraída tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son luego secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas. Produjo 171 mg, 42 %.

40 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,47 (d, $J=6,64$ Hz, 3 H), 4,29 (q, $J=6,64$, 1 H), 6,64 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J=3,52$, 0,59 Hz, 1 H).

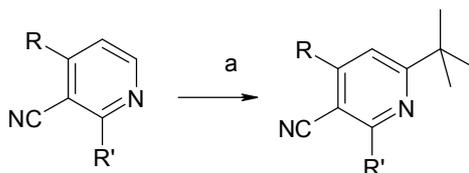
20 [1-(5-*tert*-butilpiridin-2-il)etil]amina



1-(5-*tert*-butilpiridin-2-il)etanona (2,2 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (128 mg, 4,5 mmol) son agitados durante toda la noche en NH_3 2 N en etanol (5,5 ml, 11 mmol). A esta pasta es añadido NaBH_4 (124 mg, 3,3 mmol) y la agitación se continua

durante unas 24 hrs adicionales. La reacción es luego diluida con NH_4OH y agitada durante 1 hora. La mezcla es filtrada a través de celita y enjuagada con etil acetato. Agua y etil acetato son añadidos y la capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída tres veces con etil acetato y los productos orgánicos combinados son lavados con HCl 1 N. La fase acuosa es separada y lavada con etil acetato, hecha básica con NaOH 1 N y luego extraída tres veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son luego secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas.

Síntesis de los productos intermedios: nicotinonitrilos, 21) – 24)



Producto intermedio 21: R=H, R'=H

Producto intermedio 22: R=H, R'=Cl

Producto intermedio 23: R=H, R'=OCH₃

Producto intermedio 24: R=CH₃, R'=H

a) $(\text{CH}_3)_3\text{CO}_3\text{H}$, AgNO_3 , H_2SO_3 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$

10 21) 6-*tert*-butilnicotinonitrilo

Ácido pivalico (144 mol, 5 eq) y AgNO_3 (3,76 mmol, 0,13 eq) son añadidos a una suspensión de 3-cianopiridina (29 mmol, 1 eq) en 40 ml H_2O . La mezcla es agitada durante 20 min después de lo cual son añadidos 60 ml de una solución de 10 % H_2SO_4 . La reacción es agitada durante unos 20 min adicionales y luego calentada hasta 70°C. Una solución acuosa de $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (8,6 mmol, 1,3 eq) es añadida en forma de gotas durante 30 minutos y el calentamiento se continua durante 2 horas o hasta el completamiento por TLC. Después de enfriar en hielo, NaOH 2 N es añadido y la reacción es extraída 3 veces con etil acetato, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. La purificación es realizada en gel de sílice con etil acetato/hexanos.

22) 6-*tert*-butil-2-cloronicotinonitrilo

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 6-*tert*-butilnicotinonitrilo comenzando a partir de 2-cloronicotinonitrilo (3,91 g, 28 mmol), ácido pivalico (14,4 g, 141 mmol), AgNO_3 (0,622 g, 3,66 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (8,36 g, 36,6 mmol) y 50 ml de 10 % H_2SO_4 . Purificado por cromatografía de fase normal usando 100 heptano a 95/5 heptano/etil acetato. (Rendimiento: 42 %, 2,3 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 7,36 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H).

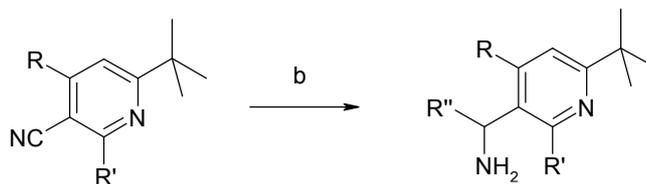
23) 6-*tert*-butil-2-metoxinicotinonitrilo

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 6-*tert*-butilnicotinonitrilo comenzando a partir de 2-metoxinicotinonitrilo (8,02 g, 5,98 mmol), ácido pivalico (3,05 g, 39,9 mmol), AgNO_3 (0,13 g, 0,78 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,78 g, 7,78 mmol) y 6 ml de 10 % H_2SO_4 . Purificado por cromatografía de fase normal usando 95/5 a 90/10 heptano/etil acetato. (Rendimiento: 80 mg, 7 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,33 (s, 9 H), 4,04 (s, 3 H), 6,97 (d, $J=7,81$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J=7,81$ Hz, 2 H).

El producto intermedio 23 fue también preparado calentando en un microondas el producto intermedio 22 (100 mg, 0,5 mmol) en presencia de K_2CO_3 (140 mg, 1,02 mmol) en 1,5 ml de MeOH a 160 °C durante 30 min. (Rendimiento: 68 mg, 72 %)

24) 6-*tert*-butil-4-metilnicotinonitrilo

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 6-*tert*-butilnicotinonitrilo comenzando a partir de 4-metilnicotinonitrilo (0,5 g, 4,23 mmol), ácido pivalico (2,2 g, 21,1 mmol), AgNO_3 (0,09 g, 0,55 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,25 g, 5,5 mmol) y 7,5 ml de 10 % H_2SO_4 . Purificado por cromatografía de fase normal usando 95/5 a 90/10 heptano/etil acetato. (Rendimiento: 578 mg, 78 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 2,53 (s, 3 H), 7,28 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H).

Síntesis de los productos intermedios: aminas, 25) – 28)

Producto intermedio 25: R=H, R'=H, R''=CH₃

Producto intermedio 26: R=H, R'=Cl, R''=CH₃

Producto intermedio 27: R=H, R'=OCH₃, R''=CH₃

Producto intermedio 28: R=CH₃, R'=H, R''=CH₃

b) MeMgBr 1, 4 M 75/25 tolueno/THF, NaBH₄

25) [1-(6-*tert*-butilpiridin-3-il)etil]amina

- 5 Una solución de MeMgBr 1,4 M 75/25 tolueno/THF (8,9 ml, 12,48 mmol) es añadida en forma de gotas durante 5 min a una solución enfriada con hielo de 6-*tert*-butilnicotinonitrilo (producto intermedio 21) (1 g, 6,24 mmol) en 15 mL de THF. La reacción es agitada durante 6 hr y enfriada con un baño de hielo seco. MeOH es luego añadido en forma de gotas seguido por la adición incrementada de NaBH₄ (0,59 g, 15,9 mmol). La reacción es agitada durante toda la noche, agua y CH₂Cl₂ son luego añadidos y la pasta resultante es filtrada a través de celita y enjuagada con CH₂Cl₂.
- 10 La reacción es concentrada para eliminar los productos orgánicos y extraída 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son extraídas con 1 H HCl. La capa acuosa es basificada con 28 % NH₄OH y extraída 3 veces con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas. (Rendimiento: 488 mg, 49 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 1,40 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 4,15 (q, J=6,60 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,20, 2,34 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

15 26) [1-(6-*tert*-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]amina

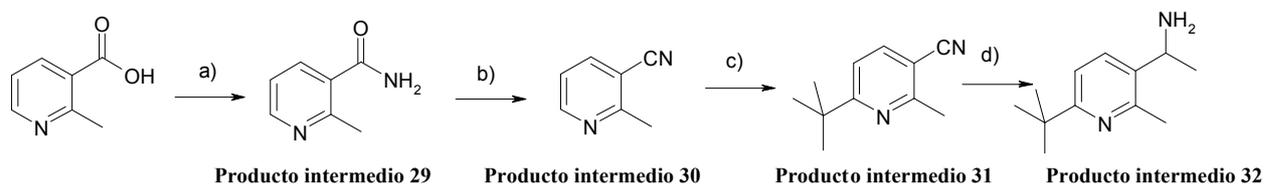
- El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de [1-(6-*tert*-butilpiridin-3-il)etil]amina comenzando a partir de 6-*tert*-butil-2-cloronicotinonitrilo (producto intermedio 22) (2,0 g, 10,3 mmol), MeMgBr (18 ml, 25,7 mmol) y NaBH₄ (970 mg, 25,7 mmol). El material resultante fue usado crudo en el siguiente paso de acoplamiento. (Rendimiento: 1,76 g, 79 %) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 1,39 (d, J=6,64 Hz, 3 H) 4,47 (q, J=6,64 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=8,01 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,01 Hz, 1 H).
- 20

27) [1-(6-*tert*-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil]amina

- El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de [1-(6-*tert*-butilpiridin-3-il)etil]amina comenzando a partir de 6-*tert*-butil-2-metoxinicotinonitrilo (producto intermedio 23) (66 mg, 0,347 mmol), MeMgBr 1,4 M 75/25 tolueno/THF (743 μL, 1,04 mmol) y NaBH₄ (32,8 mg, 0,87 mmol). El material aislado a partir de este tratamiento final fue usado sin purificación adicional en la preparación.
- 25

28) [1-(6-*tert*-butil-4-metilpiridin-3-il)etil]amina

- El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de [1-(6-*tert*-butilpiridin-3-il)etil]aminas comenzando a partir de 6-*tert*-butil-4-metilnicotinonitrilo (producto intermedio 24) (250 mg, 1,43 mmol), MeMgBr 1,4 M 75/25 tolueno/THF (2,55 ml, 3,58 mmol) y NaBH₄ (135 mg, 3,58 mmol). Purificado por cromatografía de fase normal con 15 a 20 % MeOH/CH₂Cl₂. (Rendimiento 55 mg, 20 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 1,42 (d, J=6,64 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 4,34 (q, J=6,64 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H).
- 30

Síntesis de los productos intermedios: aminas, 29) – 32)

- a) HATU, DIPEA, NH_{3(g)}, DMF b) cloruro cianúrico c) (CH₃)₃CO₃H, AgNO₃, H₂SO₃ (NH₄)₂S₂O₄ d) 1, 4 M MeMgBr 75/25 tolueno/THF, NaBH₄
- 35

29) 2-metilnicotinamida

A una solución de ácido 2-metilnicotínico (0,537 mg, 3,9 mmol) en 20 mL de DMF a 0 °C fue añadido HATU (1,56 g, 4,1 mmol) seguido por la adición en forma de gotas de DIPEA (0,72 ml, 4,1 mmol). NH₃(g) fue luego burbujeado en la solución durante 15 mins. La reacción se dejó agitar durante toda la noche. La pasta resultante fue filtrada y enjuagada con DMF frío y desechada. El licor madre fue concentrado y purificado por cromatografía de fase normal usando CH₂Cl₂/7 N NH₃ en MeOH: 93/7 como eluyente. Produjo un sólido blanco (405 mg, 76 %). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 1,36 (d, *J*=6,64 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,32 – 4,40 (m, 1 H), 7,15 – 7,19 (m, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H)

30) 2-metil-nicotinonitrilo

Ácido cianúrico (418 mg, 2,2 mmol) fue añadido en una porción a una suspensión de 2-metil-nicotinamida (producto intermedio 29) (613 mg, 4,5 mmol) en 2,5 ml de DMF enfriado en hielo. La reacción fue agitada durante 2,5 horas y luego vertida en hielo. La reacción fue extraída con etil acetato hasta que la capa orgánica no contenía más el producto. Las capas orgánicas combinadas, fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas. Purificadas en cromatografía de fase normal con etil acetato/heptano 0 a 50 gradiente luego 50/50 EA/heptano. Rendimiento (216 mg, 41 %). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,78 (s, 3 H), 7,25 (dd, *J*=7,71, 4,98 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J*=7,81, 1,56 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H)

31) 6-terc-butil-2-metilnicotinonitrilo

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 6-terc-butilnicotinonitrilo comenzando a partir de 2-metil-nicotinonitrilo (producto intermedio 30) (216 mg, 1,7 mmol), ácido píválico (868 mg, 8,5 mmol), AgNO₃ (38,5 mg, 0,23 mmol), (NH₄)₂S₂O₈ (504 mg, 2,2 mmol) y 3,75 ml de 10 % H₂SO₄. La purificación por cromatografía de fase normal con 100 % heptano a 90/10 Heptano/EA produjo 240 mg de una mezcla de piridinas tanto mono como di-*t*-butiladas. El material usado crudo en la preparación de [1-(6-terc-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 32) a continuación.

32) [1-(6-terc-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]amina

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 6-terc-butilnicotinonitrilo comenzando a partir de 6-terc-butil-2-metilnicotinonitrilo (producto intermedio 31) (100 mg, 0,57 mmol), usado crudo a partir de la descripción anteriormente descrita; MeMgBr 1,4 M 75/25 tolueno/THF (1,4 ml, 1,4 mmol) y NaBH₄ (55 mg, 1,4 mmol). Purificado por cromatografía de fase normal con 20 % MeOH/CH₂Cl₂. (Rendimiento 31,5 mg, 29 %). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 1,36 (d, *J*=6,64 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,32 – 4,40 (m, 1 H), 7,15 – 7,19 (m, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H).

30 Síntesis de los compuestos diana

Método General 1,

A *N*-[(1*S*)-1-(4-hidroxifenil)etil]-2-(7-nitro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida (0,25 g, 0,73 mmol) en THF (10 mL) un alcohol adecuado comercialmente disponible (0,88 mmol) y trifetilfosfina (0,21 g, 0,80 mmol) fueron añadidos seguido por la adición de diisopropil azodicarboxilato (160 mL, 0,80 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas y los volátiles fueron eliminados. El producto crudo fue purificado usando HPLC preparativa de fase inversa.

Método General 2,

A una solución de un ácido 7-sustituido (1*H*-bencimidazol-1-il)acético, preparado como fue descrito anteriormente (0,14 mmol), trietilamina (0,04 mL, 0,28 mmol) y una amina adecuada (comercialmente disponible o descrito en la literatura o descrito anteriormente, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 ml) *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluoro-fosfato (80 mg, 0,21 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 – 3 h. La mezcla fue apagada con metanol y los volátiles fueron eliminados *a* *vacío*.

En los Ejemplos 7-51, el material crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna XTerra C₈ (19×300 mm) usando un gradiente de acetato de amonio acuoso 0,1 M en acetonitrilo como un eluyente.

En los Ejemplos 52-76, el material crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Phenomenex, Synergi 4 μ Polar RP (o Gemini 5 μ C18) usando un gradiente de 0,05 % ácido trifluoroacético acuoso y acetonitrilo como un eluyente (o bicarbonato de amonio acuoso 10 mM y acetonitrilo dependiendo de las mejores condiciones de pH para la separación).

Los compuestos en la Tabla 1 a continuación fueron sintetizados de acuerdo con el **Método General 1**

Tabla 1

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
1	N-[(1S)-1-(4-isopropoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	383,3	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=7,96, 0,88 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,16 – 7,25 (m, 2 H) 6,81 – 6,88 (m, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 4,74 – 4,84 (m, 1 H) 4,52 – 4,63 (m, 1 H) 1,34 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,25 (d, J=6,06 Hz, 6 H)	propan-2-ol
2	N-((1S)-1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	419,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,21 – 7,29 (m, 2 H) 6,95 – 7,02 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 4,54 – 4,98 (m, 6 H) 1,35 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1,3-difluoropropan-2-ol
3	N-((1S)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	387	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,66 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=8,08, 1,01 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,20 – 7,28 (m, 2 H) 6,87 – 6,95 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 4,63 – 4,86 (m, 3 H) 4,14 – 4,28 (m, 2 H) 1,35 (d, J=6,82 Hz, 3 H)	2-fluoroetanol
4	N-((1S)-1-{4-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	393,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=8,08, 1,01 Hz, 2 H) 7,98 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,19 – 7,28 (m, 2 H) 6,90 – 6,98 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 5,02 – 5,11 (m, 1 H) 4,75 – 4,87 (m, 1 H) 3,47 – 3,52 (m, 1 H) 1,54 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,35 (d, J=6,82 Hz, 3 H)	but-3-in-2-ol
5	N-((1S)-1-[4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	413	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,29 (s, 1 H) 8,05 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,42 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,21 – 7,28 (m, 2 H) 6,86 – 6,93 (m, 2 H) 5,24 – 5,35 (m, 2 H) 4,90 (q, J=6,99 Hz, 1 H) 4,51 – 4,61 (m, 1 H) 3,45 – 3,59 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 1,46 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,26 (d, J=6,06 Hz, 3 H)	1-metoxipropan-2-ol
6	N-[(1S)-1-(4-etoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	369,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=7,96, 0,88 Hz, 1 H) 7,95 – 8,01 (m, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,18 – 7,25 (m, 2 H) 6,82 – 6,90 (m, 2 H) 5,20 (s, 2 H) 4,74 – 4,85 (m, 1 H) 4,00 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 1,25 – 1,39 (m, 6 H)	etanol

Los compuestos en la Tabla 2 a continuación fueron sintetizados de acuerdo con el **Método General 2**

Tabla 2

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
7	2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida	424,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,77 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,07 – 8,16 (m, 2 H) 7,97 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,97 (q, J=9,26 Hz, 2 H) 4,82 – 4,92 (m, 1 H) 1,39 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina
8	2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida	413,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,14 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,71, 1,14 Hz, 1 H) 7,14 – 7,25 (m, 2 H) 6,97 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 5,13 – 5,26 (m, 2 H) 4,89 – 5,03 (m, 3 H) 1,40 (d, J=6,82 Hz, 3 H)	1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina
9	N-{1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etil}-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	406,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,75 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,07 – 8,16 (m, 2 H) 7,97 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,21 – 6,55 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,80 – 4,91 (m, 1 H) 4,45 – 4,61 (m, 2 H) 1,38 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il] etanamina
10	2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida	456,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,06 – 8,17 (m, 2 H) 7,97 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,51 – 6,83 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,77 – 4,94 (m, 3 H) 1,38 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etanamina
11	2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida	445,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,14 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=7,71, 1,14 Hz, 1 H) 7,13 – 7,26 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,50 – 6,84 (m, 1 H) 5,13 – 5,26 (m, 2 H) 4,89 – 5,01 (m, 1 H) 4,83 (t, J=14,27 Hz, 2 H) 1,40 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etanamina
12	N-{1-[6-(ciclopentiloxi)piridina-3-il]etil}-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	410,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,71 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,04 – 8,14 (m, 2 H) 7,97 (dd, J=8,08, 0,76 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 5,28 – 5,36 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 4,77 – 4,88 (m, 1 H) 1,85 – 1,98 (m, 2 H) 1,50 – 1,75 (m, 6 H) 1,37 (d, J=6,82 Hz, 3 H)	1-[6-(ciclopentiloxi)piridin-3-il]etanamina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
13	N-[1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	413,0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,62 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,10 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,18 – 7,26 (m, J=8,59 Hz, 2 H) 6,85 – 6,93 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 4,75 – 4,87 (m, 1 H) 3,86 – 3,95 (m, 2 H) 3,60 – 3,70 (m, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 1,34 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,16 (d, J=6,32 Hz, 3 H)	1-(4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi)fenil]etanamina
14	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida	423,0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,68 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=7,96, 0,88 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=7,96, 0,63 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,24 – 7,31 (m, 2 H) 6,97 – 7,04 (m, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 4,77 – 4,88 (m, 1 H) 4,73 (q, J=8,84 Hz, 2 H) 1,35 (d, J=7,07 Hz, 3 H)	1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etanamina
15	N-[(1S)-1-(4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	397,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,20 (d, J=6,0 Hz, 3 H) 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 1,49 – 1,66 (m, 2 H) 4,28 – 4,38 (m, 1 H) 4,72 – 4,83 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 6,82 – 6,86 (m, 2 H) 7,14 – 7,23 (m, J=8,8 Hz, 2 H) 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,60 (d, J=8,0 Hz, 1 H)	(1S)-1-(4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]etanamina
16	N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	409,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 4,90 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=7,9, 0,9 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,83 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etanamina
17	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)acetamida	398,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 4,94 – 5,04 (m, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,21 – 7,25 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,61 (dd, J=7,8, 1,0 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,86 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etanamina
18	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil}acetamida	394,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 4,29 (td, J=14,7, 3,5 Hz, 2 H) 4,85 – 4,95 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 6,37 (tt, J=54,5, 3,6 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,21 – 7,25 (m, 1 H) 7,26 – 7,31 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=7,8, 1,00 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,69 (d, J=8,0 Hz, 1 H)	1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etanamina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
19	N-{1-[4-(2,2-di-fluoroetoxi)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	405,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,35 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 4,29 (td, J=14,7, 3,6 Hz, 2 H) 4,76 – 4,87 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 6,37 (tt, J=54,6, 3,5 Hz, 1 H) 6,92 – 6,99 (m, 2 H) 7,23 – 7,28 (m, 2 H) 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,64 (d, J=8,0 Hz, 1 H)	1-[4-(2,2-di-fluoroetoxi)fenil]etanamina
20	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-acetamida	408,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 4,55 – 4,80 (m, 4 H) 4,80 – 4,96 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 6,97 – 7,02 (m, 1 H) 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,20 – 7,24 (m, 1 H) 7,24 – 7,29 (m, J=8,5 Hz, 2 H) 7,62 (dd, J=7,7, 1,13 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,68 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etanamina
21	2-(7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-acetamida	416,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 4,54 – 4,78 (m, 4 H) 4,78 – 4,96 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,96 – 7,01 (m, 2 H) 7,21 – 7,30 (m, 3 H) 7,72 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,54 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etanamina
22	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}-acetamida	441,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 4,82 – 4,92 (m, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 6,79 (tt, J=52,0, 3,0 Hz, 1 H) 7,19 – 7,25 (m, 2 H) 7,36 – 7,44 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,0, 1,00 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etanamina
23	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}-acetamida	430,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 4,91 – 5,01 (m, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 6,79 (tt, J=51,9, 2,9 Hz, 1 H) 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,20 – 7,26 (m, 3 H) 7,41 – 7,46 (m, 2 H) 7,62 (dd, J=7,8, 1,25 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etanamina
24	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-acetamida	399,2	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 4,55 – 4,79 (m, 4 H) 4,80 – 4,96 (m, 2 H) 5,16 – 5,28 (m, 2 H) 6,95 – 7,00 (m, 2 H) 7,26 – 7,32 (m, 2 H) 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J=8,0, 0,8 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H)	1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etanamina
25	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida	403,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,40 (q, J=8,34 Hz, 2H), 5,00 (q, J=6,95 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,59 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,59 Hz, 2H), 7,37 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,33 Hz, 1H), 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H)	1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etanamina

ES 2 377 661 T3

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
26	N-(1-{5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	454,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,66-4,69 (m, 2H), 4,77-4,81 (m, 2H), 4,88-4,95 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,61 (tt, J=19,96, 4,55 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,02 Hz, 1H), 8,0-8,05 (m, 3H), 8,29 (s, 1H)	1-{5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il}etanamina
27	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(trifluorometil)fenil]etil}-acetamida	467,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,48 (d, J=6,82 Hz, 3H), 4,56-4,94 (m, 5H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,24 (d, J=2,53 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,59, 2,78 Hz, 1H), 7,37-7,41 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,97 (dd, J=8,08, 0,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H)	1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(trifluorometil)fenil]etanamina
28	N-(1-{2-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	433,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,46 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,51-4,79 (m, 5H), 5,27-5,34 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1H), 7,00 (d, J=2,78 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,07 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,63 (br.d, J=7,58 Hz, 1H), 7,95 (br.d, J=8,08 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H)	1-{2-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etanamina
29	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propil}acetamida	408,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,99 (t, J=7,33 Hz, 3H), 1,79-2,04 (m, 2H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 5,40 (dd, J=17,18, 8,59 Hz, 2H), 7,40 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,57 (br.d, J=8,34 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,80 (br.s, 1H)	1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-1-amina
30	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida	394	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,53 (d, J=7,07 Hz, 1H), 5,04 (q, J=7,07 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,39 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,00-8,08 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,79 (br.s, 1H)	1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina
31	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida	416,9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,51 (d, J=6,82 Hz, 3H), 5,34 (dd, J=17,4, 10,1 Hz, 2H), 5,61 (q, J=6,82 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,07, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,02 Hz, 1H), 8,80 (br.s, 1H)	1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina
32	N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	427,9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,49 (d, J=6,82 Hz, 3H), 5,37 (dd, J=17,2, 10,6 Hz, 2H), 5,51 (q, J=6,82 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,08 Hz, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,18 (d, J=2,02 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,82 (br.s, 1H)	1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
33	N-{1-[5-cloro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	422,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,48 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,53-4,56 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 4,87-4,95 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,38 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)	1-[5-cloro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etanamina
34	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	382,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,51 (d, J=6,82 Hz, 3H), 5,10 (q, J=6,82 Hz, 1H), 5,29 (dd, J=17,2, 3,8 Hz, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,58-7,64 (m, 3H), 8,14 (s, 1H)	1-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina
35	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]acetamida	373,1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,31 (d, J=6,06 Hz, 6H), 1,50 (d, J=6,82 Hz, 3H), 5,02 (q, J=6,92 Hz, 1H), 5,15-5,23 (m, 1H), 5,27 (dd, J=17,2, 5,3 Hz, 2H), 6,70 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,33, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,59, 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H)	1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etanamina
36	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida	408,9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,97 (q, J=7,07 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,22 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 8,05 (d, J=8,08, 2H), 8,30 (s, 1H)	1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etanamina
37	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	392,9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,51 (d, J=6,82 Hz, 3H), 5,01 (q, J=6,82 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,42 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,34 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,08 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H)	1-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina
38	N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	384,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,31 (d, J=6,06 Hz, 6H), 1,49 (d, J=7,07 Hz, 3H), 4,93 (q, J=7,07 Hz, 1H), 5,14-5,22 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,70 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,59, 2,5 Hz, 1H), 8,03-8,07 (m, 3H), 8,30 (s, 1H)	1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etanamina
39	N-{1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	426,9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 6H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,89 (q, J=6,82 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,96-7,10 (m, 3H), 7,43 (t, J=8,08 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,08 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H)	1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etanamina

ES 2 377 661 T3

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
40	N-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	365,0	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,60 – 0,70 (m, 2 H) 0,88 – 0,98 (m, 2 H) 1,48 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,77 – 1,91 (m, 1 H) 4,93 – 5,09 (t, J=6,57 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 6,34 (s, 1H) 7,01 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,43 (t, J=8,21 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1H)	1-(4-ciclopropilfenil)etanamina
41	N-[1-(4-etinilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	349,1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,37 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 3,35 (s, 1 H) 4,85 (q, J=14,15, 7,07 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 7,21 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,68 (d, J=7,58 Hz, 1 H)	1-(4-etinilfenil)etanamina
42	2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-[1-(4-etinilfenil)etil]acetamida	338,0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,39 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 3,36 (s, 1 H) 4,93 (q, J=14,15, 7,07 Hz, 1 H) 5,20 (d, J=4,55 Hz, 2 H) 7,10 – 7,19 (m, 2 H) 7,23 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J=7,71, 1,39 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H)	1-(4-etinilfenil)etanamina
43	N-{1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etil}-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	396,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,22 – 0,32 (m, 2 H) 0,46 – 0,57 (m, 2 H) 1,08 – 1,23 (m, 1 H) 1,37 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 3,78 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 4,84 (q, J=6,99 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 7,23 (d, J=2,02 Hz, 2 H) 7,32 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=8,21, 1,39 Hz, 2 H) 8,03 (t, J=1,77 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)	1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etanamina
44	N-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)etil]-2-(7-nitro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida	384,1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,22 (d, J=5,8 Hz, 6 H) 1,37 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 4,45 – 4,61 (m, 1 H) 4,84 (q, J=13,89, 6,82 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2H) 7,23 (d, J=1,77 Hz, 2 H) 7,31 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,08, 2,02 Hz, 2 H) 8,00 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H);	1-(5-isopropoxipiridin-2-il)etanamina
45	2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]acetamida	378,3	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,29 (s, 9 H) 1,44 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 4,88 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,29 – 7,42 (m, 3 H) 7,75 (d, J=6,64 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H)	(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etanamina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
46	N-{1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	506,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,63-1,71 (m, 2 H), 1,85-1,93 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,22-2,27 (m, 2 H), 2,46-2,48 (m, 2 H), 4,56-4,62 (m, 1 H), 4,81-4,87 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,53-7,54 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).	1-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etamina
47	N-{1-[4-[(2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	481,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,63-3,69 (m, 1 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 4,83-4,90 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).	{1-[4-[(2S)-2-metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil}amina
48	N-{1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	423,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 – 8,47 (m, 2 H) 8,11 (dd, J=8,08, 1,01 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=7,96, 0,88 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,40 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,23 – 7,33 (m, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 3,89 – 4,12 (m, 3 H) 1,19 (d, J=6,57 Hz, 3 H)	1-[3-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-amina
49	N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	373,0	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,23 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,37 – 7,43 (m, 1 H) 7,29 – 7,35 (m, 2 H) 7,21 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 5,06 – 5,18 (m, 2 H) 3,80 – 3,93 (m, 1 H) 2,58 – 2,77 (m, 2 H) 1,03 (d, J=6,57 Hz, 3 H)	1-(4-clorofenil)propan-2-amina
Ej. de ref. 50	N-[(3R)-5-Metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	383,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,50-2,55 (m, 1 H), 2,81-2,87 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,80-3,84 (m, 1 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 5,15-5,24 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).	(3R)-5-metoxicroman-3-amina
Ej. de ref. 51	N-[(3R)-8-Fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	401,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,53-2,59 (m, 1 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,93-3,97 (m, 1 H), 4,07-4,16 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,48 (dd, J = 9,0, 3,5 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 10,8, 9,0 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,0 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).	(3R)-8-fluoro-5-metoxicroman-3-amina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
52	N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	372,3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,16-1,26 (m, 9 H), 1,35 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 4,81-4,90 (m, 1 H), 5,12-5,25 (m, 2 H), 7,21-7,26 (m, 2 H), 7,26-7,34 (m, 3 H), 7,69 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,75 (d, J=7,81 Hz, 1 H)	[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil] amina
53	N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	372,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 1,37 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 4,85-4,94 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 7,17-7,26 (m, 3 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,76 (d, J=7,81 Hz, 1 H)	[1-(4-terc-butilfenil)etil] amina
54	N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	361,3	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 1,48 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 4,99 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 7,27 (d, 2 H) 7,34 (d, 2 H) 7,39 (dd, J=8,20, 7,62 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=7,62, 0,59 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H).	1-(4-terc-butilfenil)etanamina
55	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida	347,0	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,19-1,22 (m, 6H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,77-2,91 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,87 (br d, J = 7,4 Hz, 1H)	[1-(4-isopropilfenil)etil] amina
56	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	372,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,08 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 4H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 0,8, 8,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H)	{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-amina
57	2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida	340,0	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,80-2,92 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 1H), 5,20-5,35 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,41-7,53 (m, 1H), 7,60(d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,88-8,96 (m, 1H), 9,01 (br s, 1H)	[1-(4-isopropilfenil)etil]amina
58	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	372,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 4,98-5,15 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 4H), 7,68 (dd, J = 0,9, 8,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H)	[(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-amina
59	2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	383,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,05-5,12 (m, 1H), 5,18-5,27 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 2H), 8,59 (br s, 1H), 9,02 (br d, J = 7,4 Hz, 1H)	{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-amina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
61	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida	388,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 4,96-5,12 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,39-7,55 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 0,8, 7,6 z, 1H), 8,02 (dd, J = 1,0, 8,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,90-8,99 (m, 1H)	{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}amina
62	metil (4-terc-butilfenil){[(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetil]amino}acetato	415,8	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,25 (s, 9 H), 3,59 (s, 3 H), 5,05 - 5,17 (m, 2 H), 5,36 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 8,18 (s, 1 H), 9,23 (d, J=7,03 Hz, 1 H)	metil amino(4-terc-butilfenil)acetato
63	2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	365,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,05-5,19 (m, 3H), 7,00 (dd, J = 8,1, 11,4 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 8,11 (s, 1H)	{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}amina
64	N-[1-(5-terc-butilpiridin-2-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	362,0	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,34 (s, 9 H), 1,50 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 5,08 - 5,16 (m, 1 H), 5,12 - 5,26 (m, 2 H), 7,15 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 7,35 (dd, (d, J=7,81 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,11, 7,71 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=6,44 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=7,62, 0,98 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,20, 2,54 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,07 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J=2,54, 0,59 Hz, 1 H)	[1-(5-terc-butilpiridin-2-il)etil]amina
68	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	390,8	(400MHz, CD3OD) δ ppm 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,01-5,12 (m, 1H), 5,35-5,49 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,0, 7,6 Hz, 1H), 8,03 (dd J = 1, 8,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,03-9,12 (m, 1H)	{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}amina
69	N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	377,8	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,42 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 4,97 - 5,07 (m, 2 H), 5,04 - 5,14 (m, 1 H), 6,66 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J=3,61, 1,07 Hz, 1 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,81 (d, J=8,40 Hz, 1H).	[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]amina
70	N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	360,0	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,42 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 4,99 - 5,13 (m, 3 H), 6,67 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J=3,61, 1,07 Hz, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,49 (d, J=8,01 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,81 (d, J=8,20 Hz, 1H).	[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil]amina

Ej. #	Nombre	MW encontrado [M+H]	¹ H NMR	Material de partida
71	N-[1-(5- <i>terc</i> -butil-2-tienil)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	367,0	(400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,56 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 5,18 – 5,27 (m, 1 H), 5,26 – 5,37 (m, 2 H), 6,65 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,79 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 7,44 (t, J=7,03 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,86 (d, J=7,62 Hz, 1 H).	[1-(5- <i>terc</i> -butil-2-tienil)etil] amina

Ejemplo 72: N-[1-(6-*terc*-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metilnicotinamida, comenzando a partir de [1-(6-*terc*-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 27) (85 mg, 0,48 mmol), ácido 7-cianobencimidazol-1-acético (96 mg, 0,48 mmol) HATU (173 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (209 µl, 1,20 mmol). El producto fue recuperado por filtración a continuación de la precipitación inducida por la adición de agua. (Rendimiento 27 mg, 46 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,32 (d, J=6,84 Hz, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,02 (t, J=7,03 Hz, 1 H), 5,25 (d, J=4,69 Hz, 2 H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,31 – 7,37 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=7,62, 0,39 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J=7,71, 1,07 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,78 – 8,83 (m, J=7,81 Hz, 1 H). MS [MH⁺] calc. 392,2086 encontrado 392,3,

Ejemplo 73: N-[1-(6-*terc*-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metilnicotinamida, comenzando a partir de [1-(6-*terc*-butil-2-metilpiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 32) (31,5 mg, 0,16 mmol), ácido 6,7-difluorobencimidazol-1-acético (35 mg, 0,16 mmol) HATU (38 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (71 µl, 0,41 mmol). Agua fue añadida y la reacción concentrada. La mezcla fue particionada entre etil acetato y agua, y extraída 3 veces más con etil acetato. El producto fue luego purificado por cromatografía flash en gel de sílice con acetona/hexanos (Rendimiento 25 mg, 40 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-D4) δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,47 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 2,53 – 2,57 (m, 3 H), 5,04 – 5,15 (m, 2 H), 5,15 – 5,22 (m, 1 H), 7,16 (ddd, J=11,43, 8,79, 7,52 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,89, 3,61 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H) MS [MH⁺] calc. 387,1996 encontrado 387,3,

Ejemplo 74: N-[1-(6-*terc*-butil-4-metilpiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metilnicotinamida, comenzando a partir de [1-(6-*terc*-butil-4-metilpiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 28) (52 mg, 0,27 mmol), ácido 7-cianobencimidazol-1-acético (54,4 mg, 0,27 mmol), HATU (108 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (117 µL, 2,5 mmol). Agua es añadida y la reacción es concentrada y luego purificada por cromatografía de fase inversa. (Rendimiento 31,3 mg, 31 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,42 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 5,03 – 5,12 (m, 1 H), 5,13 – 5,27 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,34 (dd, J=8,11, 7,71 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J=7,62, 0,78 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J=8,01, 0,98 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,88 (d, J=7,81 Hz, 1 H). MS [MH⁺] calc. 376,2137 encontrado 376,3,

Ejemplo 75: N-[1-(6-*terc*-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metilnicotinamida, comenzando a partir de [1-(6-*terc*-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 26) (100 mg, 0,47 mmol), ácido 7-cianobencimidazol-1-acético (0,42 mmol), HATU (191 mg, 0,5 mmol) y DIPEA (182 µL, 1,41 mmol). El producto fue recuperado por filtración a continuación de la precipitación inducida por la adición de agua. Rendimiento 111 mg, 67 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,38 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 5,05 – 5,13 (m, 1 H), 5,21 – 5,32 (m, 2 H), 7,34 (dd, J=8,01, 7,62 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,01 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J=7,62, 0,98 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,01 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J=8,01, 0,98 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 9,06 (d, J=7,23 Hz, 1 H). MS [MH⁺] calc. 396,1591 encontrado 396,3,

Ejemplo 76: N-[1-(6-*terc*-butilpiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 2-metilnicotinamida, comenzando a partir de [1-(6-*terc*-butilpiridin-3-il)etil]amina (producto intermedio 25) (93 mg, 0,52 mmol), ácido 7-cianobencimidazol-1-acético (100 mg, 0,5 mmol), HATU (198 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (226 µL, 1,3 mmol). Agua es añadida y la reacción es concentrada y luego purificada por cromatografía de fase inversa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,26 (s, 9 H), 1,39 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 4,87 – 4,97 (m, 1 H), 5,12 – 5,27 (m, 2

H), 7,32 (dd, J=8,01, 7,62 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,30, 2,25 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=7,52, 0,88 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,45 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=7,42 Hz, 1 H). MS [MH⁺] calc. 362,1981 encontrado 362,3,

Farmacología

5 1. Ensayo de detección FLIPR (Lector de Placas de Imagen Fluorométrica) de hVR1

Células CHO transfectadas, que expresan de manera estable hVR1 (15,000 células/pocillo) son sembradas en 50 μ l de medio en una placa 384 de fondo negro claro (Greiner) y cultivadas en una incubadora humidificada (37°C, 2% CO₂), 24–30 horas antes del experimento.

10 Posteriormente, el medio es eliminado de la placa con células por inversión y Fluo-4 2 μ M es añadido usando un dispensador multigotas (Labsystems). Después de 40 minutos de incubación del tinte en la oscuridad a 37°C y 2% CO₂, el tinte extracelular presente es lavado usando un EMBLA (Scatron), dejando las células en 40 μ l del buffer de ensayo (1 X HBSS, 10 mM D–Glucosa, 1 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 10 X 7,5% NaHCO₃ y 2,5 mM Probenecid).

Ensayo FLIPR – protocolo de determinación de IC₅₀

15 Para las determinaciones de IC₅₀ la fluorescencia es leída usando un filtro FLIPR 1 (em 520–545 nM). Un registro de la línea base celular es tomado durante 30 segundos, seguido por la adición de 20 μ l del compuesto de prueba con 10 concentraciones semilogarítmicas tituladas, rindiendo una concentración que oscila desde 3 μ M a 0,1 nM. El dato es recogido cada 2 segundos por otros 5 minutos antes de la adición de una solución agonista de VR1: 20–50 nM solución de capsaicina por el pipeteador FLIPR. El FLIPR continua recogiendo datos por otros 4 minutos. Los compuestos que tienen propiedades antagonistas contra el hVR1 inhibirán el incremento del calcio intracelular en respuesta a la adición de capsaicina. Esto consecuentemente conduciendo a la reducción de la señal de fluorescencia y proporcionando una lectura de fluorescencia reducida, comparada con los controles buffer sin compuesto. El dato es exportado por el programa FLIPR como una suma de fluorescencia calculada bajo la curva con la adición de capsaicina. Los datos de inhibición máxima, pendiente de Hill e IC₅₀ para cada compuesto son generados.

25 2. Ensayo de detección FLIPR (Lector de Placas de Imagen Fluorométrica) de hVR1 con HEK T–REX hVR1,

Células inducibles HEK T–REX hVR1 son cultivadas en un medio DMEM suplementado (10% FBS, 2 mM Glutamina, 5 μ g/ml Blastidina y 350 μ g/ml Zeocina). Las células HEK son colocadas en una placa recubierta de polilisina negra 384 (Costar) a 10000 células/pocillo/50 μ l durante 24 horas o 5,500 células /pocillo 48 horas en una incubadora humidificada (5% CO₂ y 37°C) en medio DMEM sin agente de selección. Las células HEK T–Rex hVR1 son inducidas con 0,1 μ g/ml de Tetraciclina 16 horas antes del experimento.

30 Posteriormente, el medio es eliminado de la placa de células por inversión y 2 μ M de Fluo-4 es añadido usando un multigotas (Labsystems). Después de 30 a 40 minutos de la incubación del tinte en la oscuridad a 37°C y 2% CO₂, el tinte extracelular presente es lavado usando un Microplate Washer Skatron Embla 384, dejando las células en 25 μ l del buffer de ensayo (1X HBSS sin Ca⁺⁺/Mg⁺⁺/bicarbonato de sodio, 1mM CaCl₂ y 5 mM D–Glucosa).

35 Ensayo FLIPR – protocolo de determinación de IC₅₀

40 Para las determinaciones de IC₅₀ la fluorescencia es leída usando un filtro FLIPR 1 (em 520–545 nM). Un registro de la línea base celular es tomado durante 10 segundos, seguido por la adición de 12,5 μ l de los compuestos de prueba, concentración 3 veces con 10 puntos de dilución, produciendo una concentración celular que oscila desde 22,5 μ M a 0,1 nM. El dato es recogido cada 2 segundos por otros 5 minutos antes de la adición de una solución agonista de VR1: 20 nM (o 50 nM) solución de capsaicina es añadida por el pipeteador FLIPR. El FLIPR continua recogiendo datos por otros 4 minutos. Los compuestos que tienen propiedades antagonistas contra el hVR1 inhibirán el incremento del calcio intracelular en respuesta a la adición de capsaicina. Esto consecuentemente conduciendo a la reducción de la señal de fluorescencia y proporcionando una lectura de fluorescencia reducida, comparada con los controles buffer sin compuesto. El dato es exportado por el programa FLIPR como una suma de fluorescencia calculada bajo la curva con la adición de capsaicina. Los datos de inhibición máxima, pendiente de Hill e IC₅₀ para cada compuesto son generados.

50 **3. DRGs** fueron extirpados de ratas Sprague Dawley adultas (100–300 g), y colocados sobre hielo en el medio L15 Leibovitz. Los ganglios fueron tratados con enzima con Colagenasa 80U/ml + Dispasa 34 U/ml disuelta en DMEM +5% suero, durante toda la noche a 37 °C. Al día siguiente, las células fueron trituradas con pipetas de pasteur pulidas al fuego, y sembradas en el centro de discos de células de 58 mm de diámetro Nunc recubiertos con Poli–D Lisina (1 mg/ml). Los DRGs fueron cultivados en un medio definido con suero fetal de bovino, conteniendo MEM / NUT MIX F–12 de Dulbecco (1:1) sin L–glutamina pero con piridoxina, 6 mg/mL D(+)-Glucosa, 100 μ g/mL apo–transferina, 1 mg/mL BSA, 20 μ g/mL insulina, 2 mM L–glutamina, 50 IU/ mL Penicilina, 50 μ g / mL Estreptomina y 0,01 μ g/mL NGF–7S.

Cuando las células crecieron durante 2 días hasta 4 semanas, los experimentos fueron realizados. Las células fueron seleccionadas en base al tamaño y presencia de neuritos. Células pequeñas con largos procesos fueron usadas para el registro (la mayoría probablemente siendo neuronas C, con receptores VR1 nativos).

5 Las células fueron registradas con fijación de voltaje en membrana célula completa convencional, usando las siguientes soluciones (libre de ion calcio):

La solución extracelular comprendió (en mM): NaCl 137, KCl 5, MgCl₂ * H₂O 1,2, HEPES 10, Glucosa 10, EGTA 5, Sucrosa 50, pH a 7,4 con NaOH.

10 La solución intracelular comprendió gluconato de K 140, NaCl 3, MgCl₂ * H₂O 1,2, HEPES 10, EGTA 1, pH a 7,2 con KOH. Cuando las células fueron penetradas con succión, una inhalación de capsaicina (500 nM) fue usada para determinar si la célula expresó el receptor VR1, Si no, una nueva célula fue seleccionada. Si sí, entonces los compuestos fueron añadidos en dosis crecientes antes del pulso de capsaicina (500 nM), para determinar un valor IC₅₀.

Lista de abreviaturas

	VR1	receptor vanilloide 1
15	IBS	síndrome del intestino irritable
	IBD	enfermedad inflamatoria del intestino
	GERD	enfermedad de reflujo gastroesofagal
	DRG	Ganglio de la Espina Dorsal
	BSA	Albumina de Suero Bovino
20	HEPES	4-(2-Hidroxietil)piperazina-1-ácido etanosulfónico
	EGTA	Etileno glicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N',N'-ácido tetraacético
	DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco

Resultados

25 Valores IC₅₀ típicos como se midió en los ensayos descritos anteriormente son 150 nM o menos. En un aspecto de la invención el IC₅₀ está por debajo de 10 nM

Tabla 3. Resultados de las especies del FLIPR de hVR1

Ejemplo No.	Nombre	IC ₅₀
1	N-[(1S)-1-(4-isopropoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	1 nM
4	N-((1S)-1-{4-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	3 nM
12	N-{1-[6-(ciclopentiloxi)piridina-3-il]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	5 nM
15	N-[(1S)-1-(4-[(1S)-1-metilpropil]oxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	1 nM
16	N-(1-{4-[cloro(difluoro)metil]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	10 nM
22	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida	5 nM
36	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida	9 nM
37	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida	6 nM

Ejemplo No.	Nombre	IC ₅₀
39	N-{1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	1 nM
40	N-[1-(4-ciclopropilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	3 nM
47	N-{1-[4-[(2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	8 nM
48	N-{1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	7 nM

Tabla 4. Resultados de las especies de la prueba de solubilidad acuosa

Ejemplo No.	Nombre	Solubilidad acuosa a pH 7,4
3	N-((1S)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	90 µM
5	N-((1S)-1-[4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	97 µM
6	N-[(1S)-1-(4-etoxifenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	72 µM
9	N-{1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	98 µM
14	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida	63 µM
19	N-{1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	75 µM
24	2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)acetamida	94 µM
29	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propil}acetamida	92 µM
30	2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida	97 µM
31	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida	87 µM
32	N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	87 µM
35	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]acetamida	100 µM
38	N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	86 µM
41	N-[1-(4-etinilfenil)etil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	82 µM
42	2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-etinilfenil)etil]acetamida	77 µM
46	N-{1-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	100 µM

Pruebas biológicas

Experimentos in vivo

Las propiedades farmacológicas *in vivo* de algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención han sido determinadas usando dos modelos inflamatorios sensibles a NSAID clásicos, el modelo de Carragenina y el modelo del Adyuvante Completo de Freund (FCA).

En el primero, Carragenina-lambda (polisacárido derivado de algas, tipo IV, 100 µl, de Sigma-Aldrich), disuelto en solución salina estéril 0,9% a una concentración de 1%, y en el último FCA (25 µl, de Sigma-Aldrich, (1ml de FCA contiene 1mg de micobacterium tuberculosis caliente muerto y secado, 0,85 ml aceite mineral y 0,15ml monooleato de manida, cf. Nagakura y otros en *Journal de Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003; 306(2):490–497)) es inyectado en el espacio subcutáneo bajo la superficie plantar (intra-plantar; i.pl.) de la pata trasera izquierda de la rata. Esto crea una respuesta inflamatoria, con edema, enrojecimiento, e hiperalgesia acompañante. La hiperalgesia por calor (y mecánica) es completamente desarrollada en 3 horas para la Carragenina, y se mantiene estable durante 6 horas, mientras que FCA es completamente desarrollada en 24h y se mantiene estable durante semanas. Para estimar el grado de hiperalgesia, la prueba plantar con calor fue seleccionada, ya que es un punto terminal robusto, consistente, y reproducible (basado en el método de Hargreaves de estimación de la nocicepción, cf. *Pain*, 1988; 32(1):77–88). Las ratas son colocadas en cajas de plexiglás individuales sobre una superficie de vidrio, la cual es mantenida a 30°C, y una fuente de calor (la tasa de calor aumenta: ~1,1 °C/s) es enfocada sobre la superficie plantar de la pata afectada. El tiempo desde la iniciación del calor hasta que el animal retira la pata es registrado. Una disminución en la Latencia del Retiro de la Pata (PWL) con relación a los animales naive indica un estado hiperalгésico.

El grado de reversión de la hiperalgesia es medido por la capacidad de los compuestos de regresar la PWL a niveles normales.

La N-[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida del Ejemplo 52, el enantiómero más activo de 2-(7-Nitro-benzoimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-piridin-3-il]-etil}-acetamida del Ejemplo 10, y N-{(S)-1-[4-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-fenil]-etil}-2-(7-nitro-benzoimidazol-1-il)-acetamida del Ejemplo 2 fueron administrados por vía oral (el enantiómero más activo de 2-(7-Nitro-benzoimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etil}-acetamida del Ejemplo 7 fue dado por inyección subcutánea) durante la fase establecida de inflamación y probada a su T_{máx} respectiva. Dichos enantiómeros más activos fueron obtenidos preparando los compuestos de los productos intermedios que habían sido resueltos enzimáticamente y acoplados a los ácidos para producir compuestos diana que tienen ~90% de enantio pureza. Los últimos fueron adicionalmente purificados por medio de la cromatografía quiral. El PWL de cada animal es medido dos veces, y el promedio de los dos es tomado como la respuesta. Las respuestas de todos los animales dentro de un grupo dado son luego promediadas, y la Desviación Estándar y el Error Estándar del Promedio (SEM) son calculados para cada grupo. El dato es expresado como el promedio ± SEM. El significado estadístico es estimado con una prueba T para la comparación entre los grupos naive y tratados, y ANOVA de Un Factor seguido por comparaciones múltiples de Holm-Sidak contra la prueba del grupo de control (vehículo) para la efectividad del fármaco. El nivel del significado estadístico es establecido a p < 0,05, GraphPad Prism® versión 4 es usado para el análisis de regresión no lineal (usando el modelo de ecuación sigmosoidal de pendiente variable) de los datos brutos para calcular ED50, EC50, EC80, y Emax.

Antes de cualquier manipulación, las ratas (150–175g, Charles River, St. Constant, Canadá) fueron alojadas en grupos de 7–9 en una habitación con temperatura controlada (22±1,5°C, 30–80% humedad, 12h ciclo luz/oscuridad) y fueron aclimatados en la facilidad del animal por al menos un día antes del uso. Todos los protocolos experimentales son aprobados por el Comité de Cuidado Animal de AstraZeneca. Los experimentos son realizados durante la fase de luz del ciclo, las habitaciones son iluminadas a una intensidad de 300 lux. Los animales tienen comida y agua ad libitum.

La eficacia y potencia *in vivo* de los compuestos probados en el dolor nociceptivo son resumidos en la Tabla 5 a continuación. Los compuestos probados son potentes y efectivos en revertir la hiperalgesia por calor inducida por Carragenina y FCA.

Tabla 5. Eficacia y Potencia de los compuestos probados en los modelos de Carragenina y FCA in vivo

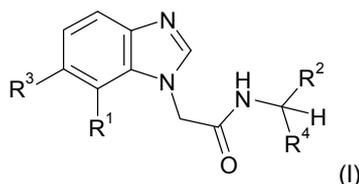
Compuesto del Ejemplo #	modelo Carragenina				modelo FCA
	52	enantiómero activo 10	2	enantiómero activo 7	52

ES 2 377 661 T3

Compuesto del Ejemplo #	modelo Carragenina				modelo FCA
		enantiómero activo		enantiómero activo	
	52	10	2	7	52
ED50 (μmol/kg)	37,4	3,2	1,3	6,0	119,7
EC50 (μM)	0,5	0,39	0,105	0,75	1,6
E _{max} observado (%)	74	81	79	94	78
E _{max} Extrapolado (%)	>100	>100	79	>100	>100
EC80 (μM)	1,4	2,1	0,17	2,0	4,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



donde:

5 R^1 es seleccionado de nitro, ciano, halo, y acetyl;

R^2 es seleccionado de fenil, heteroaril, fenilmetil, y feniloximetil;

10 donde R^2 es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q seleccionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, haloalcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilalcoxi C_{3-7} , heterocicloalquilo C_{3-7} , y alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-6} , dicho(s) sustituyente(s) Q estando unido(s) al anillo(s) aromático(s) y/o heteroaromático(s) de R^2 ;

R^3 es H o F;

R^4 es metil, metoxicarbonil o etil;

y sales, solvatos o sales solvatadas del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es seleccionado de nitro, ciano, fluoro, cloro, y acetyl.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es seleccionado de fenil, piridinil, tienil, fenilmetil, y feniloximetil.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es fenil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q con un sustituyente Q en posición-para con relación al punto de unión.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es piridin-3-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 6 del anillo de piridina.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es piridin-2-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es tien-2-il sustituido con uno o más sustituyente(s) Q, donde un sustituyente Q es un sustituyente en la posición 5 del anillo de tiofeno.

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es seleccionado de (1-metilprop-2-in-1-il)oxi, 1-metilpropiloxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxi-1-metil-etoxi, 2-metoxi-propoxi, cloro, cloro(difluoro)metil, ciclopentiloxi, ciclopropil, ciclopropilmetoxi, etoxi, etinilfenil, fluoro, isopropoxi, isopropil, metoxi, metilpiperazinil, metilpiperidiniloxi, propoxi, terc-butil, trifluorometoxi, y trifluorometil.

30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es sustituido con dos sustituyentes Q, uno de los cuales es seleccionado de 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, ciclopentiloxi, metoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-metoxipropiloxi, metilpiperazinil, y metilpiperidiniloxi; y el otro uno de los cuales es seleccionado de cloro, fluoro, y trifluorometil.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^4 es metil.

35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 es seleccionado de nitro, ciano, cloro, fluoro, y acetyl; y

40 R^2 es fenil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de (1-metilprop-2-in-1-il)oxi, 1-metilpropiloxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxi-1-metil-etoxi, 2-metoxi-propoxi, cloro, cloro(difluoro)metil, ciclopentiloxi, ciclopropil, etoxi, etinilfenil, fluoro, isopropil, metilpiperazinil, metilpiperidiniloxi, propoxi, terc-butil, trifluorometoxi, y trifluorometil, con un sustituyente Q en posición-para con relación al punto de unión.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R¹ es seleccionado de nitro, ciano, cloro, y fluoro; y

R² es piridinil o tienil sustituido con uno o más sustituyente(s) Q seleccionados de 2,2,2-trifluoro-etoxi, 2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2-fluoro-1-fluorometil-etoxi, 2-fluoroetoxi, 2-isopropoxi, cloro, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, isopropoxi, terc-butil, y trifluorometil.

- 5 13. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste de
- 2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)acetamida,
- 10 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-etinilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
- 15 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 2-(7-Cloro-benzoimidazol-1-il)-N-[1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-(1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
- 20 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
- 25 2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]-2-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-(4-isopropilfenil)etil]acetamida,
 2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil}acetamida,
- 30 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}acetamida,
 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
- 35 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,
 metil (4-terc-butilfenil){[(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetil]amino}acetato,
 N-((1S)-1-[4-[(1-metilprop-2-in-1-il)oxi]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

- N-((1S)-1-[4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[2-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil]etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[4-[cloro(difluoro)metil]fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-(1-[5-cloro-6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 5 N-(1-[6-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-(4-[[1S)-1-metilpropil]oxi]fenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-(4-etoxifenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-(4-isopropoxifenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-[[2S)-2-metoxipropil]oxi]fenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 10 N-[1-(4-ciclopropilfenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-etinilfenil)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 15 N-[1-(5-isopropoxipiridin-2-il)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil)-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butil-2-tienil)etil)-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(5-terc-butilpiridin-2-il)etil)-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 20 N-[1-(6-isopropoxipiridin-3-il)etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[2-(4-clorofenil)-1-metiletil]-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-((1S)-1-[4-(2-metoxi-1-metiletoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 25 N-[1-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-(ciclopentiloxi)-3-fluorofenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-[[1-Metilpiperidin-4-il]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[4-[[2S)-2-Metoxipropil]oxi]-3-(trifluorometil)fenil]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 30 N-[1-[5-cloro-6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-[6-(ciclopentiloxi)piridina-3-il]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-metil-2-[3-(trifluorometil)fenoxi]etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 35 N-[1-(6-terc-butil-2-metoxipiridin-3-il)etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(6-terc-butil-2-metilpiridin-3-il)etil)-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,
 N-[1-(6-terc-butil-4-metilpiridin-3-il)etil)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

N-[1-(6-terc-butil-2-cloropiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y

N-[1-(6-terc-butilpiridin-3-il)etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida.

14. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo que consiste de

N-((1S)-1-{4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]fenil}etil)-2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida,

5 2-(7-nitro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]etil}acetamida,

N-[1-(4-terc-butilfenil)etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida, y

N-((1S)-1-(4-terc-butilfenil)etil)-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en terapia.

10 16. Uso de los compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos mediados por VR1 y/o para el tratamiento de los trastornos del dolor agudo y/o crónico tal como el dolor neuropático agudo o crónico el dolor nociceptivo agudo y crónico, y el dolor inflamatorio agudo o crónico; y/o las enfermedades respiratorias; artritis; osteoartritis; artritis reumatoide; fibromialgia; dolor lumbar; dolor postoperatorio; dolores viscerales como el dolor pélvico crónico; cistitis; síndrome del intestino irritable (IBS); pancreatitis; isquémico, cialgia, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, cistitis

15 intersticial y/o dolor relacionado con la cistitis intersticial; neuropatía por VIH; asma; tos; enfermedad del pulmón obstructiva crónica, específicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y enfisema, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial; y/o la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD); enfermedad de reflujo gastroesofagal (GERD); dolor y otros signos y síntomas asociados con la psoriasis; dolor inducido por quemaduras y/o dolor inflamatorio resultante de lesiones por quemaduras; dolor y otros signos y síntomas asociados con el

20 cáncer; obesidad y/o migraña; émesis; incontinencia urinaria; y/o vejiga hiperactiva, incluyendo signos y/o síntomas relacionados con dichas enfermedades.,