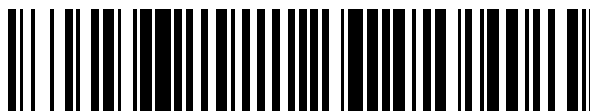


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 305**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 235/12** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2007 E 07717362 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1984343**

54 Título: **Benzimidazolas 2-sustituidas nuevas como moduladores del receptor de andrógeno selectivo (SARMS)**

30 Prioridad:

**24.01.2006 US 761548 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.04.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**VERNON, JR., ALFORD C.;  
LANTER, JAMES C.;  
NG, RAYMOND A. y  
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 402 305 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

Benzimidazolas 2-sustituidas nuevas como moduladores del receptor de andrógeno selectivo (SARMS)

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención está dirigida a derivados nuevos de benzimidazol 2-sustituido, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de desórdenes y condiciones moduladas por el receptor de andrógeno. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de por ejemplo, carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, como un potenciador de la libido, un anticonceptivo masculino, como un potenciador de actuación masculina y/o sustitución muscular en recuperación de quemaduras.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 [0002] Los andrógenos son las hormonas esteroides anabólicas de los animales, que controlan la masa muscular y esquelética, la maduración del sistema reproductor, el desarrollo de características sexuales secundarias y el mantenimiento de fertilidad en los hombres. En las mujeres, la testosterona se convierte en estrógeno en la mayoría de los tejidos dianas, pero los propios andrógenos pueden jugar un papel en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El andrógeno principal encontrado en el suero es testosterona, y éste es un compuesto efectivo en tejidos tales como los testículos y la pituitaria. En la próstata y piel, la testosterona se convierte a 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) por la acción de 5 $\alpha$ -reductasa. DHT es un andrógeno más potente que la testosterona porque se enlaza de manera más fuerte con el receptor de andrógeno.

25 [0003] Como todas las hormonas esteroides, los andrógenos se enlazan con un receptor específico dentro de las células de los tejidos dianas, en el caso del receptor de andrógeno. Éste es un miembro de la familia del factor de transcripción de receptor nuclear. El enlace del andrógeno con el receptor lo activa y provoca que se enlace con los sitios de enlace de ADN adyacentes a los genes dianas. Desde ahí interactúa con las proteínas coactivadoras y los factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. De este modo, por medio de su receptor, los andrógenos provocan cambios en la expresión genética en las células. Estos cambios finalmente tienen consecuencias en la producción metabólica, diferenciación o proliferación de la célula que son visibles en la fisiología del tejido diana.

35 [0004] Aunque los moduladores de la función del receptor de andrógeno se han empleado clínicamente durante algún tiempo, tanto los compuestos esteroidales (Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A.S., *J. Clin. Endocrinol Metab* (2001), 86, págs. 5108-5117; Shahidi, N.T., *Clin Therapeutics*, (2001), 23, págs. 1355-1390), como no esteroidales (Newling, D.W. *Br. J. Urol.*, 1996, 77 (6), págs.. 776-784) tiene significantes desventajas en relación con sus parámetros farmacológicos, incluyendo ginecomastia, mastalgia y hepatotoxicidad. Además se han observado interacciones fármaco-fármaco en pacientes que reciben terapia de anticoagulación que usan cumarinas. Finalmente, los pacientes con sensibilidades a la anilina podrían ponerse en peligro por los metabolitos de los antiandrógenos no esteroidales.

45 [0005] Los agonistas y antagonistas no esteroidales del receptor de andrógeno son útiles en el tratamiento de una variedad de desórdenes y enfermedades. Más particularmente, los antagonistas del receptor de andrógeno podrían emplearse en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. Los agonistas del receptor de andrógeno podrían emplearse en anticonceptivos masculinos, potenciador de la actuación masculina, así como en el tratamiento de cáncer, SIDA, caquexia y otros desórdenes. Además, los agonistas del receptor de andrógeno son útiles en el fomento de la recuperación de quemaduras (Murphy, K.D., Suchmore, T., Micak, R.P., Chinkes, D.L., Klein, G.L., Herndon, D.N., *Effects of long-term oxandrolone administration in several burned children*, *Surgery*, (2004), 136(2), págs. 219-224).

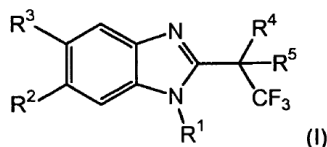
50 [0006] El documento US 3.987.182 desvela benzimidazoles útiles como anti-andrógenos y el documento WO 2006/039243 desvela benzimidazoles útiles como moduladores selectivos del receptor de andrógeno.

55 [0007] Sin embargo, existe una necesidad de antagonistas de molécula pequeña, no esteroidales del receptor de andrógeno. Ahora los presentes inventores describen una serie nueva de derivados de benzimidazol 2-sustituido útiles como moduladores del receptor de andrógeno.

## 60 RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I)

5



10

donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno cloro;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo consistente en isopropenil, Z-2-propen-3-il y (+)-vinilo;

R<sup>5</sup> es OH;

15

alternativamente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar 2-[1,3]dioxolanil; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

**[0009]** Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. La ilustración de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

25

**[0010]** También se desvelan el presente documento métodos para tratar desordenes y condiciones moduladas por el receptor de andrógeno que comprende la administración a un sujeto que necesite el mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

30

**[0011]** Un ejemplo desvelado en el presente documento es un método para tratar un desorden modulado del receptor de andrógeno seleccionado del grupo consistente en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, reducción de la libido, anticonceptivo masculino, o para actuación masculina potenciada o para sustitución muscular en recuperación de quemaduras, que comprende la administración a un sujeto que necesite el mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

35

40

**[0012]** Otro ejemplo descrito en el presente documento es un método para tratar un desorden modulado del receptor de andrógeno seleccionado del grupo consistente en carcinoma de próstata, HPB, hirsutismo, alopecia, cáncer de mama, acné y anticonceptivo masculino, que comprende la administración a un sujeto que necesite el mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

45

**[0013]** Otro ejemplo descrito en el presente documento es un método para tratar un desorden modulado por el receptor andrógeno seleccionado del grupo consistente de anorexia, SIDA, caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina, libido disminuido, actuación masculina potenciada, y sustitución muscular en recuperación de quemaduras, comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

50

55

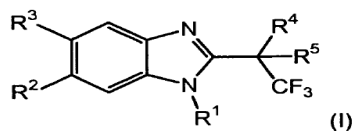
**[0014]** Otro ejemplo descrito en el presente documento es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna (HPB), (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, (j) andropausia, (k) osteopenia, (l) osteoporosis, (m) disfunción sexual femenina, (n) disfunción sexual masculina, (o) reducción de la libido, para (p) anticonceptivo masculino, para (q) actuación masculina potenciada o para (r) para sustitución muscular en recuperación de quemaduras, en un sujeto que lo necesite.

60

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0015]** La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (I)

5



10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en el presente documento. Los compuestos de la presente  
 15 invención son útiles como moduladores selectivos del receptor de andrógeno para el tratamiento de desordenes  
 mediados al menos por un receptor de andrógeno seleccionado del grupo consistente en carcinoma de próstata,  
 hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA,  
 caquexia, andropausia, osteopenia, osteoporosis, disfunción sexual femenina, disfunción sexual masculina y  
 reducción de la libido, o para anticonceptivo masculino, para actuación masculina potenciada o para sustitución  
 muscular en recuperación de quemaduras.

20 **[0016]** Preferentemente, el desorden modulados por al menos un receptor de andrógeno se selecciona del grupo  
 consistente en caquexia, andropausia, osteoporosis, osteopenia y sustitución muscular en recuperación de  
 quemaduras, más preferentemente, el desorden mediado por al menos un receptor de andrógeno se selecciona del  
 grupo consistente en caquexia, andropausia, osteoporosis y osteopenia.

25 **[0017]** En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son antagonistas  
 de un receptor de andrógeno. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I)  
 que son agonistas de un receptor de andrógeno. En otra realización, la presente invención está dirigida a  
 compuestos de la fórmula (I) que muestra agonismo y antagonismo selectivo de tejido de un receptor de andrógeno.

30 **[0018]** En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) que son útiles para el  
 tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia  
 nerviosa, cáncer de mama y acné. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de la  
 fórmula (I) que son útiles para anticonceptivo masculino, actuación masculina potenciada y/o para el tratamiento de  
 cáncer, SIDA, caquexia, y/o para potenciar la sustitución muscular en recuperación de quemaduras.

35 **[0019]** En la presente invención  $R^1$  es hidrógeno.

**[0020]** En la presente invención  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno cloro;

**[0021]** En una realización de la presente invención  $R^4$  se selecciona del grupo consistente en isopropenil, Z-2-  
 propeno-3-il y (+)-vinilo;

40 **[0022]** En la presente invención  $R^5$  es OH;

**[0023]** En una realización,  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar 2-[1,3]dioxolanil;

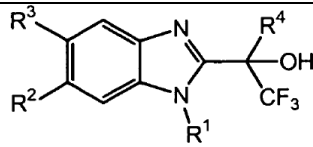
45 **[0024]** Realizaciones adicionales de la presente divulgación incluyen aquellas en las que los sustituyentes  
 seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ )  
 se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de  
 sustituyentes seleccionado a partir de la lista completa como se define en el presente documento.

50 **[0025]** Realizaciones adicionales de la presente divulgación incluyen cualquiera de ciertos compuestos desvelaos en  
 las Tablas 1-2 más abajo.

55 **[0026]** Ciertos compuestos de la presente divulgación se enumeran en la Tabla 1 a 2 más abajo. A menos que se  
 establezca lo contrario, donde está presente un centro estereogénico en el compuesto enumerado, el compuesto se  
 preparó como una mezcla de configuraciones estereogénicas. Donde está presente un centro estereogénico, las  
 designaciones (+)- y (-)- pretenden indicar que no se ha determinado la configuración estereogénica exacta del  
 centro, pero que se ha determinado la dirección de la rotación óptica.

60 **Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I) y Compuestos de Ejemplo Comparativo** (donde los compuestos del  
 ejemplo comparativo desvelados en el presente documento no clasificados dentro del alcance de las  
 reivindicaciones están indicados con “§”)

5



10

15

20

25

30

35

40

45

ID No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1 §	H	cloro	cloro	Alilo
2 §	H	cloro	cloro	1-propin-3-il
3 §	H	cloro	cloro	propa-1,2-dien-3-il
4 §	H	cloro	cloro	vinilo
6 §	H	cloro	cloro	3-metil-propa-1,2-dien-3-il
8 §	H	cloro	cloro	2-propin-3-il
9	H	cloro	cloro	isopropenilo
10 §	H	cloro	cloro	fenilo
13 §	H	cloro	cloro	2-metil-alil
14 §	H	cloro	cloro	2-metil-2-propen-3-il
15	H	cloro	cloro	Z-2-propen-3-il
16 §	H	cloro	cloro	E-2-propen-3-il
17 §	H	cloro	cloro	1-idroxi-2-propin-3-il
23 §	H	cloro	cloro	(+)-alilo
24 §	H	cloro	cloro	(-)-alilo
25 §	H	cloro	cloro	3,3-dimetil-1-propen-3-il
26 §	H	cloro	cloro	3-metil-1-propen-3-il
27 §	H	cloro	cloro	2-carboxi-1-propen-3-il
28 §	H	cloro	cloro	3-fenil-1-propen-3-il
31 §	H	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-il
32 §	H	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-il
33 §	H	cloro	cloro	2-butin-1-il
34 §	H	cloro	cloro	1-fenil-1-propin-3-il
35 §	metilo	cloro	cloro	1-propin-3-il
36 §	metilo	cloro	cloro	(+)-1-propin-3-il
37 §	metilo	cloro	cloro	(-)-1-propin-3-il
38 §	H	trifluoro-metilo	ciano	alilo
39 §	H	trifluoro-metilo	ciano	1-propin-3-il
40 §	H	Cloro	cloro	1-buten-4-il
41 §	H	trifluoro-metilo	ciano	3-metil-propa-1,2-dien-3-il
42 §	H	cloro	cloro	2,3-dimetiol-2-propen-3-il
43	H	cloro	cloro	(+)-vinilo
44 §	H	cloro	cloro	(-)-vinilo
62 §	H	cloro	cloro	3-etil-propa-1,2-dien-3-il

Tabla 2: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

ID No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> R <sup>5</sup>
45 §	H	cloro	cloro	2,5-dihidro-furanil
46 §	H	cloro	cloro	2-tetrahidro-furanil
47	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
48 §	2-piridil-metil-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
49 §	H	cloro	cloro	2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxolanil)
50 §	H	cloro	cloro	2-(4-clorometil-[1,3]dioxolanil)
51 §	H	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
52 §	metilo	cloro	cloro	2-(4-hidroximetil-[1,3]dioxolanil)
53 §	ciano-metil-	cloro	cloro	2-(4-clorometil-[1,3]dioxolanil)
54 §	1-propin-3-il	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
55 §	alilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
56 §	etilo	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
57 §	metoxi-carbonil-metil-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
58 §	t-butil-dimetil-sililoxi-etil-	cloro	cloro	2-[1,3]dioxolanil
59 §	H	Trifluoro-metil	ciano	2-[1,3]dioxolanil
60 §	H	cloro	cloro	2-imidazolidinil
61 §	H	cloro	cloro	2-oxazolidinil

[0027] Como se usa en el presente documento, "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

[0028] Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se establezca lo contrario, "de cadena corta" cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

[0029] Como se usa en el presente documento, "alqueno" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono rectas y ramificadas, donde la cadena de carbono contiene al menos uno, preferentemente de uno a dos, más preferentemente un enlace doble. Por ejemplo, los radicales de alqueno incluyen, pero no se limitan a alilo, 1-propen-3-il, 1-buten-4-il, propa-1,2-diend-3-il y similares. A menos que se señale lo contrario, "de cadena corta" cuando se usa con alqueno significa una composición de cadena de carbono de 2-4 átomos de carbono.

[0030] Como se usa en el presente documento, "alquino" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono rectas y ramificadas, donde la cadena de carbono contiene al menos uno, preferentemente de uno a dos, más preferentemente un enlace triple. Por ejemplo, los radicales de alquino incluyen, pero no se limitan a vinilo, 1-propin-3-il, 1-butin-4-il, y similares. A menos que se señale lo contrario, "de cadena corta" cuando se usa con alquino significa una composición de cadena de carbono de 2-4 átomos de carbono.

[0031] Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión "alquilo sustituido por halógeno" o "alquilo de cadena corta sustituido por halógeno" significará cualquier grupo de alquilo o de alquilo de cadena corta como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de halógeno seleccionado del

grupo consistente en F, Cl, Br o I, preferentemente F, Cl o Br, más preferentemente F o Cl, más preferentemente F. Similarmente, como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión “alquilo fluorado” o “alquilo de cadena corta fluorado” significará cualquier grupo de alquilo o de alquilo de cadena corta como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen aunque no se limitan a  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$ , y similares. Preferentemente, el alquilo fluorado o el alquilo de cadena corta fluorado es  $-\text{CF}_3$ .

**[0032]** Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, “alcoxi” significará un radical éter de oxígeno de los grupos de alquilo rectos o ramificados anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

**[0033]** Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión “alcoxi sustituido por halógeno” o “alcoxi de cadena corta sustituido por halógeno” significará cualquier grupo de alcoxi o de alcoxi de cadena corta como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de halógeno seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br o I, preferentemente F, Cl o Br, más preferentemente F o Cl, más preferentemente F. Similarmente, como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión “alcoxi fluorado” o “alcoxi de cadena corta fluorado” significará cualquier grupo de alcoxi o de alcoxi de cadena corta como se ha definido anteriormente sustituido por al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen aunque no se limitan a  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$ , y similares. Preferentemente, el alcoxi fluorado o el alcoxi de cadena corta fluorado es  $-\text{OCF}_3$ .

**[0034]** Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, “arilo” se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo y similares.

**[0035]** Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario “heteroarilo” significará cualquiera estructura de anillo aromático monocíclico con cinco o seis miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N y S, que contenga opcionalmente de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo consistente en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico con nueve o diez miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N y S, que contenga opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados del grupo consistente en O, N y S. El grupo de heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

**[0036]** Ejemplos de grupos de heteroarilo adecuados incluyen, aunque no se limitan a, pirrorilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isozazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirdilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzitiazolilo, purinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares.

**[0037]** Como se usa en el presente documento, la anotación “\*” significará la presencia de un centro estereogénico.

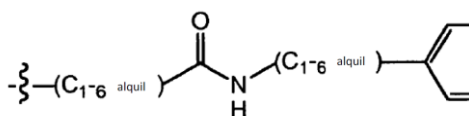
**[0038]** Cuando un grupo particular está “sustituido” (por ejemplo, alquenilo, arilo, heteroarilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno o tres sustituyentes, más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

**[0039]** Con referencia a los sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando más de un sustituyente es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

**[0040]** Para proporcionar una descripción más concisas, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que si el término “aproximadamente” se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente en base al experto en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

**[0041]** Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión “grupo protector de nitrógeno” significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, aunque no se limita a carbamatos – grupos de la fórmula  $-\text{C}(\text{O})\text{O-R}$  donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo,  $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2-$ , y similares; amidas – grupos de la fórmula  $-\text{C}(\text{O})\text{-R}'$  donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo – grupos de la fórmula  $-\text{SO}_2\text{-R}''$  donde R'' es por ejemplo toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,3,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Green & P.G.W. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

[0042] Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, primero se describe la parte terminal de la cadena lateral designada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De este modo, por ejemplo, un sustituyente “fenil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)-aminocarbonilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)” se refiere a un grupo de la fórmula



[0043] Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los Programas y Ejemplos, son las siguientes:

SIDA	= Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
RA	= Receptor de Andrógeno
HPB	= Hiperplasia Prostática Benigna
n-BuLi	= N-Butil Litio
DCM	= Diclorometano
DHT	= 5 $\alpha$ -Dihidrotestosterona
DMF	= N,N-Dimetilformadida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> O	= Dietil éter
EtOAc	= Etil acetato
HPLC	= Cromatografía Líquida de Alta Resolución
RMN	= Resonancia Magnética Nuclear
PPTS	= Piridinio p-toluenosulfonato
pTsOH	= Ácido sulfónico de p-tolueno
TBAHS o Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>	= Tetra-n-butilamonio hidrógeno sulfato
TEMPO	= 2,2,6,6,-Tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre
THF	= Tetrahidrofurano

[0044] Como se usa en el presente documento, a menos que se señale lo contrario, la expresión “modulador de andrógeno” significará cualquier compuesto que muestre actividad agonistas y/o antagonista selectiva del tejido. Por ejemplo, un modulador de andrógeno podría ser un compuesto que muestre actividad agonistas en tejido muscular y actividad antagonista en tejido prostático (por ejemplo, para el tratamiento de caquexia). Además, un modulador de andrógeno podría ser un compuesto que muestre varias cantidades de actividad agonista o antagonista dependiendo del tipo de tejido.

[0045] El término “sujeto” como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

[0046] La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa en el presente documento, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o desorden que se está tratando.

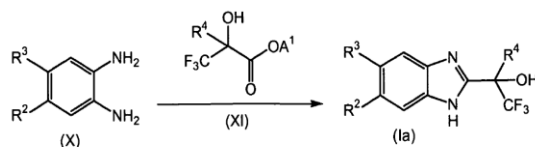
[0047] Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que sea el resultado, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

[0048] Donde los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro quiral, puede por consiguiente existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden además existir como diastereómeros. Se entenderá que tales isómeros y las mezclas de los mismos se engloban dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos pretenden englobarse dentro del alcance de esta invención.

[0049] Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es OH pueden prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 1.



5



## Programa 1

10

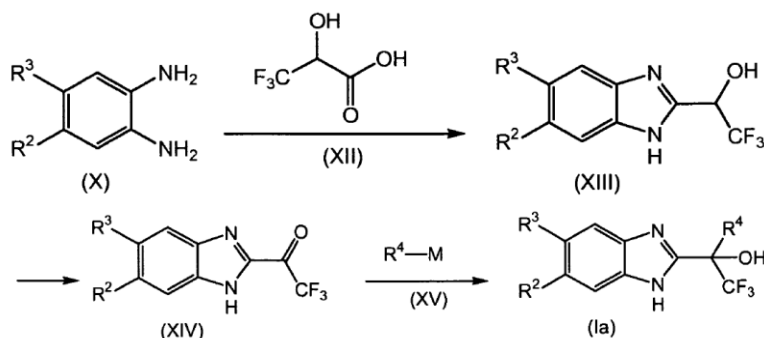
15

**[0050]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XI), donde A<sup>1</sup> es un alquilo de cadena corta, un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, en presencia de un ácido Lewis tal como AlCl(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, xilenos y similares, a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 80 °C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ia).

20

**[0051]** Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es OH pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 2 más abajo.

25



30

35

## Programa 2

40

**[0052]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XII), en presencia de un ácido tal como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HBR o similares, en agua; o en presencia de ácido polifosfórico (APF), puro (es decir, en ausencia de disolvente adicional); a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII).

45

50

**[0053]** El compuesto de la fórmula (XIII) reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (XIII) puede reaccionar con una mezcla de lejía y TEMPO, en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como TBAHS, en presencia de una sal tal como KBr, en una mezcla bifásica de agua y disolvente orgánico (tal como acetato de etilo, DCM y similares), para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XIII) puede reaccionar con una mezcla de CrO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>SO en un disolvente tal como agua, DCM o similar para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV). Aún alternativamente, el compuesto de la fórmula (XIII) puede reaccionar con periodinano de Dess-Martin, en un disolvente orgánico tal como DCM, benceno, y similar para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XIV).

55

**[0054]** Preferentemente, el compuesto de la fórmula (XIV) se seca para eliminar cualquier agua hidratada/ cualquier componente hidrato.

60

**[0055]** El compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XV), donde M es MgCl, MgBr, Mgl o LI, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

65

**[0056]** Por ejemplo, donde el compuesto de la fórmula (XV) M es MgCl, MgBr, Mgl o Li, el compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con el compuesto de la fórmula (XV), en un disolvente orgánico de anhidro tal como THF, dietiléter y similares, preferentemente a una temperatura inferior a aproximadamente temperatura ambiente, más preferentemente, a aproximadamente 0 °C, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

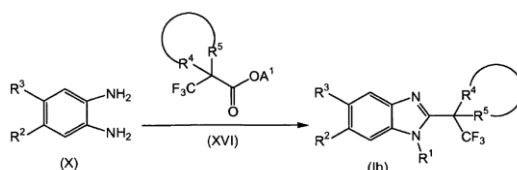
**[0057]** Alternativamente, donde el compuesto de la fórmula (XV) M es Br, el compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con el compuesto de la fórmula (XV), en presencia de metal In, en una mezcla de una solución acuosa de pH desde aproximadamente 7 a aproximadamente 4, preferentemente un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, DCM y similares, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

**[0058]** Un experto en la técnica reconocerá que mientras el compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con un compuesto de la fórmula (XV) donde M es MgCl, MgBr, Mgl o Li, el compuesto de la fórmula (XIV) preferentemente se seca antes de la reacción.

**[0059]** Preferentemente, el compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con un compuesto de la fórmula (XV) donde M es MgCl, MgBr, Mgl o Li para la preparación de compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>4</sup> es alquilo, alqueniilo, arilo, (C<sub>2-4</sub>alquilo)-arilo, heteroarilo o -(alquilo de cadena corta)-heteroarilo.

**[0060]** Preferentemente, el compuesto de la fórmula (XIV) reacciona con un compuesto de la fórmula (XV) donde M es Br para la preparación de compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>4</sup> es alqueniilo, -(CH)-alqueniilo o (CH<sub>2</sub>)-alqueniilo.

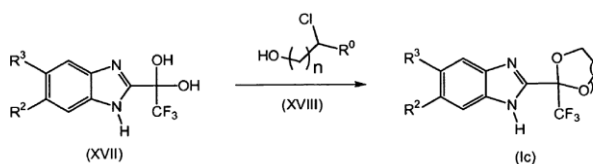
**[0061]** Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con átomos con los que se enlazan para formar una estructura que contiene un heteroátomo pueden prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 3 más abajo.



Programa 3

**[0062]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVI), donde A<sup>1</sup> es un alquilo de cadena coarta, un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, en presencia de un ácido Lewis tal como AlCl(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, xilenos y similares, a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 80 °C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ib).

**[0063]** Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar una estructura de anillo que contiene dos heteroátomos O pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 4 más abajo.

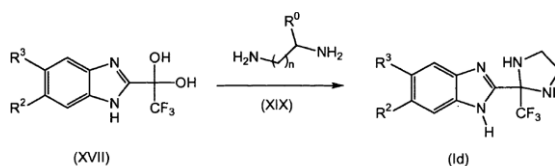


Programa 4

**[0064]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVIII), donde R<sup>0</sup> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo de cadena corta, -(alquilo de cadena corta)-OH y -(alquilo de cadena corta)-(halógeno), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, en presencia de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO y similares, para producir los compuestos correspondientes de la fórmula (Ic).

**[0065]** Los compuestos de la fórmula (I) donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar una estructura de anillo que contiene dos heteroátomos N pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 5 más abajo.

5



10

Programa 5

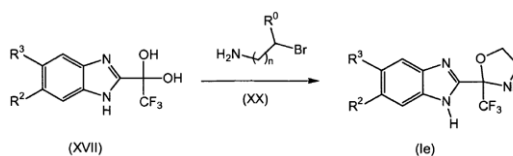
15

**[0066]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIX), donde  $R^0$  se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo de cadena corta, -(alquilo de cadena corta)-OH y -(alquilo de cadena corta)-(halógeno), un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos, en presencia de un catalizador tal como pTsOH, PPTS, y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, xilenos, y similares, a una temperatura superior a aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Id).

20

**[0067]** Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar una estructura de anillo que contiene un heteroátomo O y N pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso resumido en el Programa 6 más abajo.

25



30

Programa 6

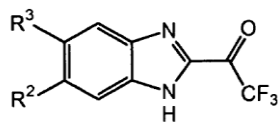
35

**[0068]** Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII) reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XX), donde  $R^0$  se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo de cadena corta, -(alquilo de cadena corta)-OH y -(alquilo de cadena corta)-(halógeno), en presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $NaCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ie).

40

**[0069]** Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la fórmula (I) donde  $R^4$  y  $R^5$  se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar una estructura de anillo pueden prepararse alternativamente de acuerdo con procesos resumidos en los Programas 4, 5 y 6 anteriormente, sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XXI)

45



50

(XXI)

55

Un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos (por ejemplo, como se ha descrito en el Ejemplo 2 que sigue en el presente documento), para el compuesto de la fórmula (XVII). Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de la fórmula (XXI) equilibrará con el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII) en presencia de agua.

60

**[0070]** Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R^5$  es  $-OR^6$  y  $R^6$  es diferente a H pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de la fórmula (Ia), de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, alquilación, acilación, reaccionando con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula  $R^1-Br$  en presencia de NaH, y similares.

65

**[0071]** Los compuestos de la fórmula (I) donde  $R^1$  es diferente a H pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de la fórmula (Ia), de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante alquilación, acilación, sulfonilación y similares.

5 **[0072]** Un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de la reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha reacción también puede realizarse en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

10 **[0073]** Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden prepararse por medio de técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por medio de técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna quiral de HPLC.

20 **[0074]** Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse mediante medios de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase siguiente conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

25 **[0075]** Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales ácidas de adición que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención transportan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio y potasio; sales de metal de tierra alcalina, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

40 Acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (emobonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

**[0076]** Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

50 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroc-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobromico, ácido hidrocórico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactiobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nafatleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítrico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico; y

60 bases que incluyen amonio, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolino, pierpazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

5 [0077] La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más  
compuestos de la fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que  
contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en el presente documento como el ingrediente  
activo pueden prepararse mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de  
acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una variedad de  
formas dependiendo de la ruta deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). De este modo, para  
preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados  
incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes  
y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos  
adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes  
desintegradores y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden estar cubiertas de sustancias tales  
como azúcares o pueden tener cubierta entérica para modular el principal sitio de absorción. Para administración  
parenteral, el portador consistirá normalmente en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la  
solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando  
15 portadores acuoso junto con aditivos apropiados.

20 [0078] Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente  
invención como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con las  
técnicas convencionales de composición farmacéutica, cuyo portador puede tomar una amplia variedad de formas  
dependiendo de la forma de preparación deseada de administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como  
intramuscular. En la preparación de composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los  
medios farmacéuticos habituales. De este modo, para preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones,  
elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes  
saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como, por  
ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas, cápsulas de gelatina y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados  
incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores  
y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de  
dosis oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea,  
los comprimidos pueden estar cubiertos de azúcar o con cubierta entérica mediante técnicas estándares. Para  
parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por  
ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para conservación. Las suspensiones inyectables pueden  
también prepararse, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes suspensores y  
similares. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo,  
comprimido, cápsula, polvos, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para  
35 entregar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente  
documento contendrá, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvos, inyección, supositorio,  
cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,01-500 mg y pueden darse en una dosis de desde  
aproximadamente 0,05-500 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,05-10 mg/kg/día, más  
preferentemente desde aproximadamente 0,1-5,0 mg/kg/día, o cualquier intervalo en el mismo. Sin embargo, las  
dosis pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad de la condición a ser tratada y el  
40 compuesto que se esté empleando. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosis post-periódica.

45 [0079] Preferentemente estas composiciones están en forma de dosis de unidad desde tales como comprimidos,  
píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles de dosis fija o  
líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración parenteral, intranasal,  
sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede  
estar presente en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una  
sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una  
preparación depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el  
principal ingrediente activo se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para  
hacer comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de  
magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una  
composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente  
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de  
preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso uniformemente a través de la  
composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas, tales  
como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida de preformulación se subdivide después en formas  
de dosis de unidad del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del  
ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición nueva pueden cubrirse o  
de otra manera combinarse para proporcionar una forma de dosis ofreciendo la ventaja de una acción prolongada.  
60 Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y de dosis externa, estando  
ésta en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa  
entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto  
al duodeno o que se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o cubiertas  
entéricas, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca,  
65 alcohol de cetilo y acetato de celulosa.

- 5 **[0080]** Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para administración oralmente o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones con sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.
- 10 **[0081]** El método para tratar desórdenes o condiciones moduladas por el receptor de andrógeno descrito en la presente invención también puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como los definidos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 500 mg, preferentemente aproximadamente de 1 a 100 mg, del compuesto, y pueden constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesario e inertes, incluyendo, aunque sin limitar a, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, saborizantes, endulzantes, conservantes, tintes y cubiertas. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.
- 20 **[0082]** Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o el total de dosis diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches transdérmicos en la piel bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de entrega transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de la dosis.
- 25 **[0083]** Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua o similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.
- 30 **[0084]** Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes con sabores adecuados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.
- 35 **[0085]** El compuesto de la presente invención puede también administrarse en forma de sistemas de entrega de liposomas, tales como vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 40 **[0086]** Los compuestos de la presente invención pueden también entregarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales con los que las moléculas de los compuestos se unen. Los compuestos de la presente invención también pueden unirse a polímeros solubles como portadores dirigibles del fármaco. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero del pirano, polihidroxipropilmetacrilamidedenol, polihidroxi-etilaspirtamidafenol o polietil enoaxidepolilisina sustituidos por residuo de palmitoil. Además, los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles en la consecución de liberación programada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon caprolactona, ácido polihidroxi butiérico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de enlace cruzado o anfipáticos de hidrogeles.
- 45 **[0087]** Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de desordenes o condiciones moduladas por el receptor de andrógeno.
- 50 **[0088]** La dosis diaria de los productos puede variar sobre una amplia variedad desde 0,01 a 500 mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones preferentemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente a ser tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra generalmente en nivel de dosis de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a
- 55   
60   
65

aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 mg/kg por peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse sobre un régimen de 1 a 4 veces al día.

5 **[0089]** Aquellos expertos en la técnica determinarán fácilmente las dosis óptimas que se administrarán, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, que incluyen la edad del paciente, el peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosis.

10 **[0090]** Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no pretenden y no deberían interpretarse como limitativas de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a partir de entonces.

15 **[0091]** En los Ejemplos a continuación, algunos productos de síntesis se enumeran como haberse aislado como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

20 **Ejemplo 1 (ejemplo sintético)**  
**1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol**

**[0092]**



30 **[0093]** Un matraz 1-L de 4 cuellos equipado con un controlador de termopar, un agitador mecánico elevado, un condensador y un adaptador de nitrógeno con entrada/salida se cargó con 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (71,3 g, 0,403 mol), ácido trifluoroláctico (87,0 g, 0,604 mol) y 4N HCl (340 mL). La mezcla de la reacción se calentó durante 18 h a reflujo (100 °C). La solución se trató lentamente con NaHCO<sub>3</sub> (500 g) hasta pH 8-9. Después de que haya cesado la efervescencia, las fases se dividieron y la capa acuosa se extrajo de vuelta con EtOAc (3 x 1 L). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (1 L) y salmuera (1 L); se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta conseguir sequedad para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash usando SiO<sub>2</sub> (2 kg) y 10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 L) y 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 L) y el producto se secó *in vacuo* durante 18 h a 60 °C para producir el compuesto del título como un sólido parduzco.

35 **Ejemplo 2 (ejemplo sintético)**  
**1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona**

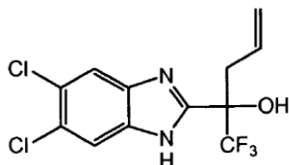
40 **[0094]**



50 **[0095]** Un matraz 3-L de 4 cuellos equipado con un controlador de termopar, un agitador mecánico elevado, un embudo adicional, y un adaptador de nitrógeno con entrada/salida se cargó con 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol (91,0 g, 0,32 mol), 4-metoxi-TEMPO (14,3 g, 0,077 mol), y KBr (4g, 0,336 mol) en THF (900 mL). La solución marrón homogénea se agitó durante 15 min mientras se enfrió a -10° C. Después del enfriamiento, se añadió NaOCl (679 ml) en gotas durante un periodo de ½ hora. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (1,5 L) y H<sub>2</sub>O (1,5 L). Cuando la efervescencia cesó, las fases se dividieron y la capa acuosa se extrajo de vuelta con EtOAc (2 L). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 L); se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta conseguir sequedad para producir un residuo crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash usando SiO<sub>2</sub> (1 kg) y 40% EtOAc/hexanos (24 L) y 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 L) y el producto se secó *in vacuo* durante 18 h a 50 °C para producir 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanol como un sólido amarillo.

**Ejemplo 3****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#1)§**

[0096]



[0097] 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,41 g; 4,99 mmol), bromuro de alilo (0,85 mL; 10,05 mmol) e indio (1,15 g; 10,05 mmol) se suspendieron en THF (50 mL)= y 0,01 M HCl (150 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El aceite marrón crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido tostado.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,79 (s, 2H), δ 5,59 (m, 1H), δ 5,17 (d, J = 17,1 Hz, 1H), δ 5,07 (d, J = 11 Hz, 1H), δ 3,13 (dd, J = 6,8, 14,3 Hz, 1H), δ 2,88 (dd, J = 7,2, 14,3 Hz, 1H).

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 325,11.

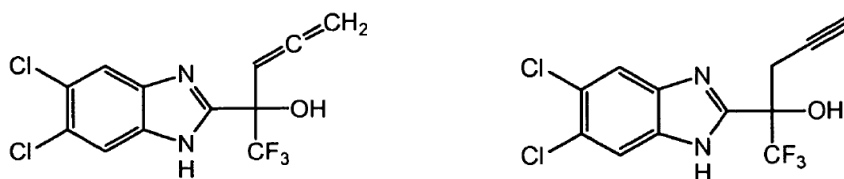
MS medida: 325, 327 (M+H); 323, 325 (M-1).

(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#23) y (-)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (#24)

[0098] Una parte del producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se disolvió en 20% isopropanol/hexano y se sometió a cromatografía usando una columna ChiralPak AD 5x50 cm (velocidad de flujo de 70 mL/min, fase móvil 10% isopropanol/hexano) con el (+)-enantiómero (#23) eluyéndose primero y seguido por el (-)-enantiómero (#24). Los datos de <sup>1</sup>H NMR y el Espectro de Masa para los dos compuestos aislados fueron idénticos a los del Compuesto #1 aislado anteriormente.

**Ejemplo 4****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol (#3)§ y 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#2)§**

[0099]



Y

[0100] 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,42 g; 5,03 mmol), bromuro de propargilo (80% en tolueno; 1,10 mL; 15,4 mmol) e indio (1,56 g; 13,6 mmol) se suspendieron en THF (50 mL)= y 0,01 M HCl (150 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El aceite marrón crudo resultante fue una mezcla de 2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol y 2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos).

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol se aisló como un sólido amarillo claro.

[0101] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,82 (s, 2H), δ 5,93 (t, J = 6,7 Hz, 1H), δ 5,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 323,10.

MS medida: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol se aisló como un sólido naranja-amarillo.

[0102] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,82 (s, 2H), δ 3,35 (dd, J = 2,6, 16,8 Hz, 1H), δ 3,11 (dd, J = 2,6, 17,0 Hz, 1H), δ 5,59 (m, 1H), δ 2,18 (s, 1H)

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 323,10.



MS medida: 323, 325 (M+H); 321, 323 (M-1).

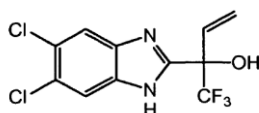
(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol (#31 y (-)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#32)

5 [0103] Una parte del producto aislado Compuesto #2 preparado de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se disolvió en 20% etanol/heptano y se sometió a cromatografía usando una columna ChiralPak AD 5x50 cm (velocidad de flujo de 70 mL/min, fase móvil 10% etanol/heptano) con el (+)-enantiómero (#31) eluyéndose primero y seguido por el (-)-enantiómero (#32). Los datos de  $^1\text{H}$  NMR y el Espectro de Masa para los dos compuestos aislados fueron idénticos a los del Compuesto #2 aislado anteriormente.

#### Ejemplo 5

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#4)§

15 [0104]



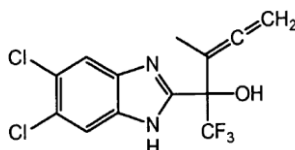
20 [0105] A 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (326 mg) en THF (10 mL) -78 °C se añadió bromuro de magnesio vinilo (2,42 mL de 1,0 M en THF) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó después a 0 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se templó con H<sub>2</sub>O y 1 N HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir una goma amarilla. La goma amarilla se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

30  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  13,03 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,54 (dd, 1H,  $J = 10,08, 17,2$  Hz), 5,71 (d, 1H,  $J = 17,2$  Hz), 5,59 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, 1H)  
MS (M-1) = 309

#### Ejemplo 6

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-pent-3,4-dien-2-ol (#6)§

35 [0106]



40 [0107] 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,61 g; 2,2 mmol), 1-bromo-2-butieno (1,7 mL; 18,8 mmol) e indio (2,49 g; 21,7 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y 0,45 M HCl (20 ml) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

50  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,76 (s, 2H),  $\delta$  5,08 (m, 2H),  $\delta$  1,88 (s, 3H)

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 337,12

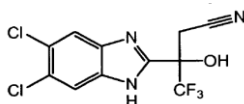
55 MS medida: 337, 339 (M+H); 335, 337 (M-1).

[0108] El compuesto #33 (también conocido como 2-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-hex-4-in-2-ol) se preparó como un subproducto menor de la reacción anteriormente descrita y se aisló como un residuo.

#### Ejemplo 7

#### 3-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butironitrilo (#7)§

60 [0109]



65

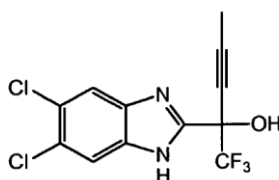
[0110] A una solución de acetonitrilo seco (0,4 mL) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,9 mL de 2,5 M en hexanos). La mezcla resultante se agitó durante 45 min a -78 °C. A la solución se le añadió después una solución de 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (930 mg) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (aq) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 0-15% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,31 (br, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,59 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 16,9 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 59 Hz).

### Ejemplo 8

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-3-in-2-ol (#8)§

[0111]



[0112] A 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (535 mg) en THF (10 mL) -78 °C se añadió bromuro de magnesio 1-propinilo (8 mL de 0,5 M en THF) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó después a 0 °C durante 3 horas. La reacción se templó con H<sub>2</sub>O y 1 N HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

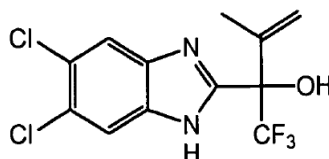
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,10 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 1,97 (s, 3H).

MS (M-1) = 321,1

### Ejemplo 9

#### 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ol (#9)

[0113]



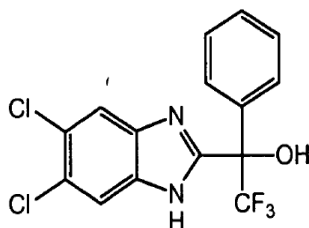
[0114] A 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (793 mg) en THF (5 mL) -78 °C se añadió bromuro de magnesio isopropenil (12,3 mL de 0,5 M en THF) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó después a 0 °C durante 5 horas. La reacción se templó con H<sub>2</sub>O y 1 N HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir una goma naranja. La goma naranja se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido de color de melocotón.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,75 (br, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 1,81 (s, 3H), no se observaron protones NH y OH.

### Ejemplo 10

#### 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (#10) §

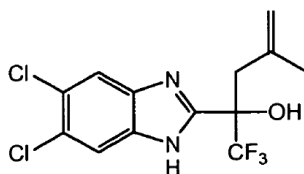
[0115]



[0116] A 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (595 mg) en THF (5 mL) -78 °C se añadió bromuro de magnesio fenilo (4,6 mL de 1 M en THF) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas. La reacción se templó con H<sub>2</sub>O y 1 N HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituroó con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido tostado. MS calculada para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 360,00, encontrado: 361 (M+1).

**Ejemplo 11****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-pent-4-en-2-ol (#13) §**

[0117]

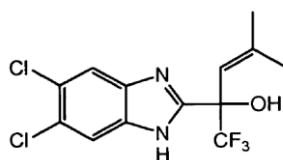


[0118] A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (609 mg) en THF (4 mL) y H<sub>2</sub>O (12 mL) a temperatura ambiente se añadió 3-bromo-2-metil-propeno (0,31 mL), seguido de polvo de indio (279 mg, malla -100). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir una goma naranja. La goma naranja se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituroó con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido naranja.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,78 (br, 1H), 7,69 (br, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,98 (ABq, 2H, J<sub>AB</sub> = 14,3 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 120,4 Hz), 1,54 (s, 3H), no se observaron protones NH y OH.

**Ejemplo 12****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-pent-3-en-2-ol (#14) §**

[0119]



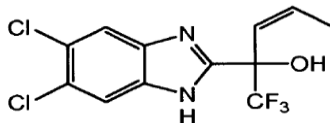
[0120] A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (565 mg) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió reagente Grignard, que estaba recién preparado a partir de 1-bromo-2-metil-propeno (0,51 mL), un copo pequeño de yodo, y polvo de magnesio (146 mg), en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.ac.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituroó con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,73 (br, 2H), 5,91 (s, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), no se observaron protones NH y OH.

MS (M+1) = 339,0

**Ejemplo 13****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-*cis*-pent-3-en-2-ol (#15)**

[0121]



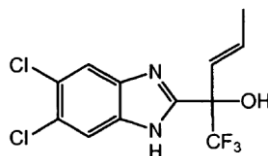
[0122] A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (510 mg) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió reagente Grignard, que estaba recién preparado a partir de *cis*-1-bromo-1-propeno (1,07 mL), un copo pequeño de yodo, y polvo de magnesio (306 mg), en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.ac.), se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,77 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 6,07-6,12 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H, J = 1,2, 6,9 Hz), no se observaron protones NH y OH.

MS (M+1) = 325,1

**Ejemplo 14****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-*trans*-pent-3-en-2-ol (#16) §**

[0123]



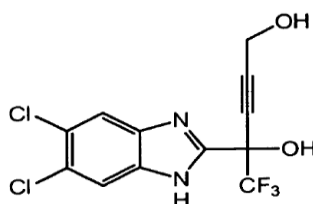
[0124] A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (636 mg) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió reagente Grignard, que estaba recién preparado a partir de *trans*-1-bromo-1-propeno (1,35 mL), un copo pequeño de yodo, y polvo de magnesio (382 mg), en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.ac.), se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,79 (br, 1H), 7,71 (br, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 1,82 (d aparente, 3H, J = 4,9 Hz), no se observaron protones NH y OH.

MS (M+1) = 325,1

**Ejemplo 15****4-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5,5,5-trifluoro-pent-2-ina-1,4-diol (#17) §**

[0125]



[0126] A 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (3,2 g) en THF (40 mL) a 0 °C se añadió reagente de litio que estaba recién preparado a partir de tetrahidropiran-2-propiniloxi (1,6 mL) y n-BuLi (4,5 mL de 2,5 M en hexanos) en THF (20 mL) (agitado a -78 °C durante 2 horas). La mezcla resultante se agitó después a

temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.ac.), se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para un sólido amarillo.

5 A una solución de THP éter (2,28 g, véase procedimiento más arriba), en metanol (25 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,05 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enjuagó después con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac), se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 5% - 35% EtOAc / hexanos para producir el título del compuesto como un sólido naranja.

10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-MeOD): δ 13,16 (br, 1H), 8,66 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,46 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 4,23 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

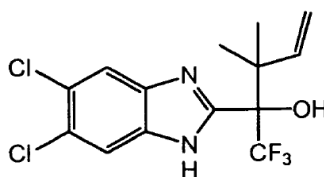
MS (M+1) = 339

### Ejemplo 16

#### 15 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetil-pent-4-en-2-ol (#25) §

[0127]

20



25

[0128] 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,31 g; 1,09 mmol), bromuro de 3,3-dimetilalilo (90%; 1,40 mL; 10,8 mmol) e indio (1,26 g; 11,0 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y 0,02 M HCl (15 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,88 (s, 2H), 6,18 (dd, 1H, J = 1,3, 10,9 Hz), 5,14 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

35

MS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 353,17

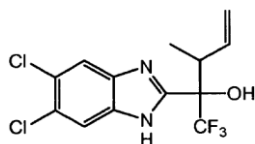
MS medido: 353, 355 (M+H); 351, 353 (M-1).

### Ejemplo 17

#### 40 2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-metil-pent-4-en-2-ol (#26) §

[0129]

45



[0130] 1-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,31 g; 1,09 mmol), bromuro de crotilo (1,2 mL; 11,8 mmol) e indio (1,26 g; 11,0 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y 0,02 M HCl (15 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como una mezcla 2:1 de diastereómeros como un sólido blanquecino.

55

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,88 (s, 2H), (Mezcla de diastereómeros) δ 5,92 y δ 5,78 (m, 1H), (Mezcla de diastereómeros) δ 5,26 y δ 4,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), (Mezcla de diastereómeros) δ 5,17 y δ 4,92 (d, J = 10,3 Hz, 1H), (Mezcla de diastereómeros) δ 3,26 y δ 3,18 (m, 1H), (Mezcla de diastereómeros) δ 1,16 y δ .86 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

60

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 339,14

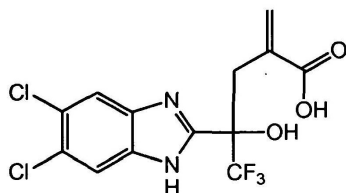
MS medido: 339, 341 (M+H); 337, 339 (M-1).

### Ejemplo 18

#### 65 2-[2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]-ácido acrílico (#27) §

[0131]

5



10 **[0132]** 1-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,30 g; 1,05 mmol), 2-(bromoetilo) ácido acrílico (1,80 g; 10,9 mmol) e indio (1,23 g; 10,7 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y 0,02 M HCl (15 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 50% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,78 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H)

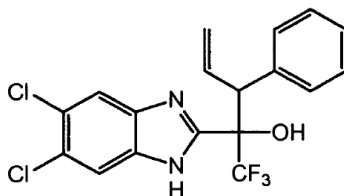
20 MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 369,12

MS medido: 369, 371 (M+H); 367, 369 (M-1).

**Ejemplo 19****2-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3-fenil-pent-4-en-2-ol (#28) §**

25 [0133]

30



35

40 **[0134]** 1-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,30 g; 1,04 mmol), bromuro de cinamilo (1,6 mL; 10,5 mmol) e indio (1,22 g; 10,7 mmol) se suspendieron en THF (10 mL) y 0,02 M HCl (15 mL) y se agitaron vigorosamente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 10,63 (br s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,47 (dd, J = 10,0, 18,7 Hz, 1H), 5,32 (m, 2H), 5,24 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,9 Hz, 1H).

MS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 401,21

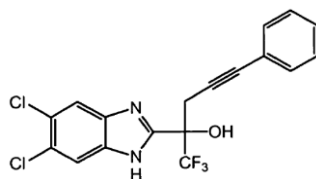
MS medido: 401, 403 (M+H); 399, 401 (M-1).

**Ejemplo 20****2-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-5-fenil-pent-4-in-2-ol (#34) §**

50

[0135]

55



60

65 **[0136]** 2-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-5-fenil-pent-4-in-2-ol (0,27 g; 0,83 mmol), yodobenceno (0,14 mL; 1,3 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (31,7 mg; 0,045 mmol), yodo de cobre (17,8 mg; 0,093 mmol) y trietilamina (0,25 mL, 1,8 mmol) se suspendieron en THF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró después in vacuo y el aceite marrón crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 50% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido naranja-amarillo.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 3,54 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 3,33 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H).

MS calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 399,19

MS medido: 399, 401 (M+H); 397, 399 (M-1).

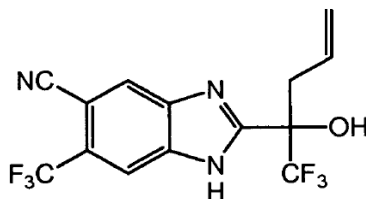
5

### **Ejemplo 21**

#### **2-(1-Hidroxi-1-trifluorometil-but-enil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (#38) §**

[0137]

10



15

20

[0138] 2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (0,31 g; 0,95 mmol), bromuro de alilo (0,82 mL; 9,5 mmol) e indio (1,09 g; 9,5 mmol) se suspendieron en THF (12 mL) y 0,03 M HCl (10 mL) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para producir un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 7,1$ , 14,3 Hz, 1H), 2,93 (dd,  $J = 7,2$ , 14,3 Hz, 1H)

30

MS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ : 349,23

MS medido: 350 (M+H); 348 (M-1).

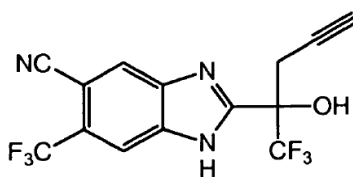
### **Ejemplo 22**

#### **2-(1-Hidroxi-1-trifluorometil-but-3-inil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (#39) §**

35

[0139]

40



45

[0140] 2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo (0,31 g; 0,94 mmol), bromuro de propargilo (80% en tolueno, 1,1 mL; 12,3 mmol) e indio (1,08 g; 9,5 mmol) se suspendieron en THF (12 mL) y 0,03 M HCl (10 mL) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  para producir un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H),  $\delta$  8,15 (s, 1H), 3,39 (dd,  $J = 2,6$ , 17,1 Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J = 2,7$ , 17,1 Hz, 1H), 2,20 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H)

55

MS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$ : 347,22

MS medido: 348 (M+H); 346 (M-1).

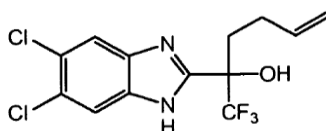
### **Ejemplo 23**

#### **2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-hex-5-en-2-ol (#40) §**

60

[0141]

65



**[0142]** A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (595 mg) en THF (3 mL) -78 °C se añadió bromuro de magnesio 3-butenilo (7,8 mL de 0,5 M en THF) en forma de gotas. La mezcla resultante se agitó después a 0 °C durante 4 horas. La reacción se templó con H<sub>2</sub>O y 1 N HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de Et<sub>2</sub>O y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido tostado.

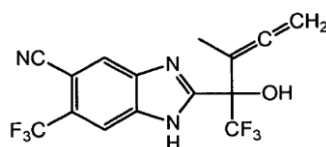
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,95 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,53-5,81 (m, 1H), 4,89-5,00 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 1H), 1,99-2,23 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 1H).

MS (M-1) = 339,0

#### **Ejemplo 24**

#### **2-(1-Hidroxi-2-metil-1-trifluorometil-buta-2,3-dienil)-6-trifluorometil-1*H*-benzimidazol-5-carbonitrilo (#41) §**

**[0143]**



**[0144]** 2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1*H*-benzimidazol-5-carbonitrilo (0,31 g; 0,94 mmol), 1-bromo-2-butino (0,85 mL; 9,4 mmol) e indio (1,09 g; 9,5 mmol) se suspendieron en THF (12 mL) y 0,03 M HCl (10 mL) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,27 (s, 1H), δ 8,13 (s, 1H), 5,00 (dd, *J* = 3,1, 6,2 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H).

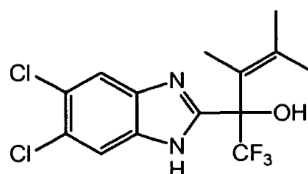
MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O: 361,24

MS medido: 362 (M+H); 360 (M-1).

#### **Ejemplo 25**

#### **2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-3,4-dimetil-pent-3-en-2-ol (#42) §**

**[0145]**



**[0146]** A 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (577 mg) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió reagente Grignard, que estaba recién preparado a partir de 2-bromo-3-metil-2-buteno (1,73 mL), un copo pequeño de yodo, y polvo de magnesio (347 mg), en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se templó con NH<sub>4</sub>Cl (sat.ac.), se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), no se observaron protones NH y OH.

MS (M+1) = 353,0

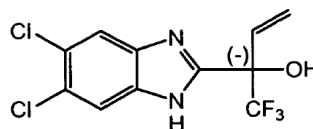
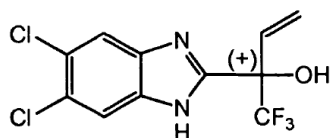
#### **Ejemplo 26**

#### **(+)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#43) y (-)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#44) §**



[0147]

5



10

[0148] El producto 2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (285 mg), se separó después en enantiómeros (+) y (-) por medio de HPLC sobre Chiralpak AD ( 5 x 50 cm), usando 7% isopropanol en heptano como el eluyente (70 mL/min).

15

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-MeOD): δ 13,03 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,54 (dd, 1H, *J* = 10,8, 17,2 Hz), 5,71 (d, 1H, *J* = 17,2 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz).

MS (*M*+1) = 309.

(+)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#43)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>CHCl<sub>3</sub> = + 105 (c = 0,5 g / 100 mL)

20

(-)-2-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ol (#44)

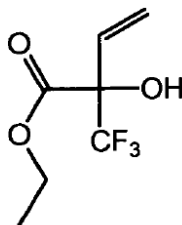
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>CHCl<sub>3</sub> = - 108 (c = 0,5 g / 100 mL)

### Ejemplo 27 (Ejemplo sintético)

#### 2-Hidroxi-2-trifluorometil-but-3-éster etílico de ácido enoico

25 [0149]

30



35

40

[0150] A una solución de etil 3,3,3-trifluoropiruvato (14, 2 g) en THF (200 mL) a -78 °C se añadió bromuro de magnesio de vinilo (84 mL de 1M en THF) en forma de gotas a través de un embudo adicional. La mezcla resultante se templó después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió vertiendo la mezcla sobre hielo. A la mezcla resultantes se le añadió después 2 N HCl, la mezcla se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el material crudo resultantes se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se enjuagó con 50% Et<sub>2</sub>O/hexanos. La mezcla resultante se concentró para producir el compuesto del título como un aceite dorado.

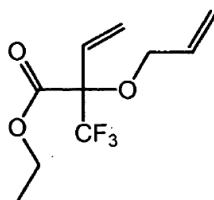
45

### Ejemplo 28 (Ejemplo sintético)

#### 2-Aliloxi-2-trifluorometil-but-3-éster etílico de ácido enoico

50 [0151]

55



60

[0152] A una solución de 2-hidroxi-2-trifluorometil-but-3-éster etílico de ácido enoico (3,6 g) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (1,1 g de 60% en aceite), seguido de la adición de bromuro de alilo (2,3 mL) y yoduro de amonio de tetrabutilo (1,35 g). La mezcla resultante se calentó después a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl (ac), se extrajo con EtOAc, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el material crudo resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se enjuagó con 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, después se concentró para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

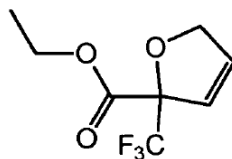
65

### Ejemplo 29 (Ejemplo sintético)

#### 2-Trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-éster etílico de ácido carboxílico

[0153]

5



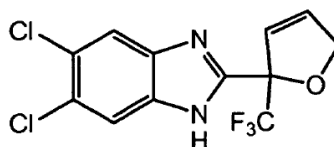
10 [0154] A una solución de 2-aliloxi-2-trifluorometil-but-3-éster etílico de ácido enoico (2,15 g, véase más arriba), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) a temperatura ambiente se añadió catalizador Grubbs 2<sup>a</sup> generación (Aldrich) (67 mg). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtró después a través de un tapón de Celite<sup>®</sup> y gel de sílice, se enjuagó con EtOAc y después se concentró para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

15

**Ejemplo 30****5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol (#45) §**

[0155]

20



25

30 [0156] A 4,5-dicloro-1,2-diamina (1,56 g) en tolueno (10 mL) a 0 °C se añadió cloruro de aluminio de dietilo puro (0,55 ml) y se dejó que la mezcla de la reacción templara a temperatura ambiente, después se agitó durante 1 hora. Al lodo resultante de color púrpura, a 0 °C, se le añadió 2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-éster etílico de ácido carboxílico (464 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 110 °C durante 20 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con 6N HCl, se diluyó con EtOAc, y se lavó con 6 N HCl. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash con columna Biotage 40s+ y elución con 10% - 40% EtOAc / hexanos para producir una goma naranja. La goma naranja se disolvió en una cantidad mínima de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y trituró con hexanos para producir el compuesto del título como un polvo blanco.

35

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,14 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,98 (s, 2H).

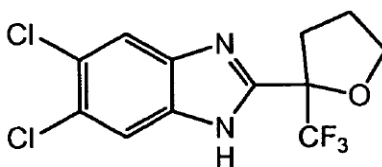
MS (M+1) = 323,0

40

**Ejemplo 31****5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol (#46) §**

[0157]

45



50

55 [0158] A 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-2,5-dihidro-furan-2-il)-1H-benzoimidazol (95 mg) en metanol (5 mL) se añadió Rodio sobre alúmina (32 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> a través de un globo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite<sup>®</sup>, se enjuagó con Et<sub>2</sub>O, y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido tostado.

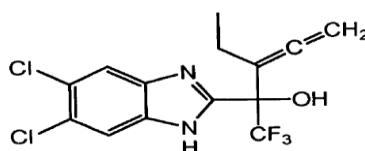
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 13,12 (br, 1H), 7,92 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 4,09-4,14 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H).

**Ejemplo 32****2-(5,6-Dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-etil-1,1,1-trifluoro-penta-3,4-dien-2-ol (#62) §**

60

[0159]

65



26

**[0160]** 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2 g), 1-bromo-2-pentina (1,1 ml) e indio (983 mg) se suspendieron en THF (15 mL) y H<sub>2</sub>O (45 mL) y se agitaron vigorosamente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para producir un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 5-30% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido de color melocotón.

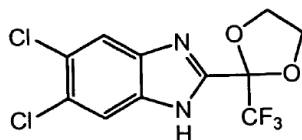
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,95 (br, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (br, 1H), 5,12 (m, 2H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H).

MS (M+H) = 351

### **Ejemplo 33**

#### **5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (#47) §**

**[0161]**



**[0162]** 1-(5,6-dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,14 g; 4,02 mmol), 2-cloroetanol (0,83 mL; 12,4 mmol) y carbonato de potasio (1,68 g; 12,2 mmol) se disolvieron en DMF (18 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (80 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, concentraron para un sólido marrón claro y el sólido marrón claro se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 30% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido tostado.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,83 (s, 2H), δ 4,29 (m, 4H)

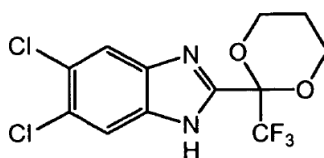
MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 327,09

MS medido: 327, 329 (M+1); 325, 327 (M-H).

### **Ejemplo 34**

#### **5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxan-2-il)-1*H*-benzimidazol (#51) §**

**[0163]**



**[0164]** 1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2,13 g; 7,51 mmol), 2-cloroetanol (1,90 mL; 22,7 mmol) y carbonato de potasio (3,13 g; 22,6 mmol) se disolvieron en DMF (14 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (80 mL) y salmuera (2 x 80 mL). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, concentraron para un sólido marrón claro y el sólido marrón claro se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 20% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,84 (s, 2H), δ 4,14 (m, 2H), δ 3,95 (m, 2H), δ 2,16 (m, 2H).

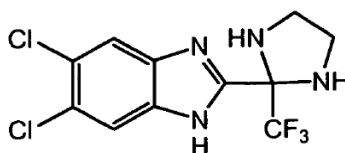
MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 341,11

MS medido: 341, 343 (M+1); 339, 341 (M-H).

### **Ejemplo 35**

#### **5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-imidazolidin-2-il)-1*H*-benzimidazol (#60) §**

**[0165]**



**[0166]** 1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,02 g; 3,61 mmol), diamina de etileno (0,74 mL; 11,04 mmol), y monohidrato de ácido paratoluenosulfónico (0,12 g; 0,603 mmol) se suspendieron en tolueno (80 mL), después se calentaron a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 3 horas. Después de 3 horas, se añadió diamina de etileno (0,74 ml; 11,04 mmol) a la mezcla de la reacción y se dejó que la mezcla de la reacción a reflujo con la trampa de Dean-Stark durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y concentró *in vacuo* para un residuo marrón crudo. El residuo marrón crudo se disolvió en acetato de etilo (60 mL), se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente secante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró *in vacuo* para un aceite marrón crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 50% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido naranja claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,80 (s, 2H), δ 3,32 (br s, 2H), δ 3,06 (m, 2H)

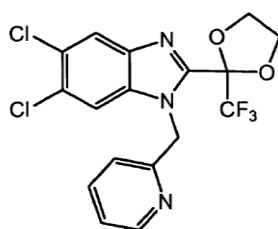
MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 325,12

MS medido: 325, 327 (M+1); 323, 325 (M-H).

### **Ejemplo 36**

#### **5,6-Dicloro-1-piridin-2-ilmetil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxin-2-il)-1*H*-benzimidazol (#48) §**

**[0167]**



**[0168]** 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (0,37 g; 1,1 mmol) se disolvió en DMF (6 mL), se trató con 60% NaH en aceite mineral 9,14 g; 3,5 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió hidrobromuro de 2-(Bromometil)piridina (0,44 g; 1,7 mmol) a la mezcla de la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y éter de dietilo (25 ml), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (3 x 30 mL), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material crudo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 50% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), δ 7,96 (s, 1H), δ 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), δ 7,67 (s, 1H), δ 7,24 (m, 1H), δ 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), δ 5,67 (s, 2H), δ 4,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), δ 3,95 (m, 2H).

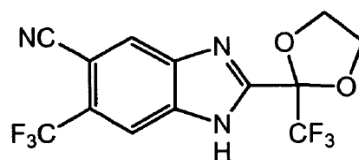
MS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 418,20

MS medido: 418, 420 (M+H).

### **Ejemplo 37**

#### **6-Trifluorometil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-carbonitrilo (#59) §**

**[0169]**



**[0170]** 2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1*H*-benzimidazol-5-carbonitrilo (0,50 g; 1,5 mmol), se disolvió en DMF (4 mL), después se trató con 2-cloroetanol (0,35 mL; 5,2 mmol) y carbonato de potasio (0,73 g; 5,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó después con acetato de etilo (40 mL) y éter de dietilo (40 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (3 x 30 mL); después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla de la reacción se filtró, concentró para producir un sólido marrón claro, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 100% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,31 (s, 1H), δ 8,17 (s, 1H), δ 4,36 (m, 2H), δ 4,30 (m, 1H)

MS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 351,20

MS medido: 352 (M+1); 350 (M-H).

### **Ejemplo 38 (Ejemplo sintético)**

#### **Procedimiento general para la Alquilación de 5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol**

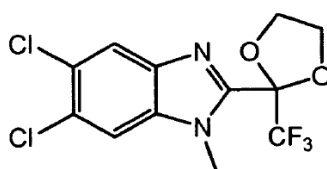
[0171] A una suspensión de NaH (1,25 mmol), en DMF seco (5 mL) se añadió una solución de 5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (1,0 mmol) en DMF seco (5 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, el electrófilo adecuadamente sustituido (1-10 ec) se añadió en forma de gotas a través de una jeringa. La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se vertió en agua (125 mL) con agitación rápida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, dcm) para producir el producto.

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención. Después de cada compuesto y estructura se enumera el electrófilo adecuadamente usado en la reacción.

**Ejemplo 39**

**5,6-Dicloro-1-metil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (#52) §**

[0172]

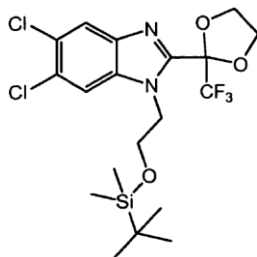


Electrófilo: Yoduro de metilo  
Ms (m/z): 341 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 40**

**1-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (#58) §**

[0173]

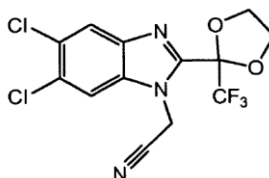


Electrófilo: (2-Bromo-etoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano.  
Ms (m/z): 485 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 41**

**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzimidazol-1-il]-acetonitrilo (#53) §**

[0174]



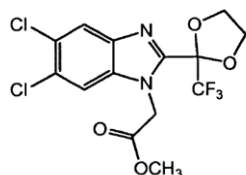
Electrófilo: Bromoacetonitrilo  
Ms (m/z): 366 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 42**

**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-benzimidazol-1-il]-éster de metilo de ácido acético (#57) §**

[0175]

5



10

Electrófilo: Yodoacetato de metilo

Ms (m/z): 399 (MH+)

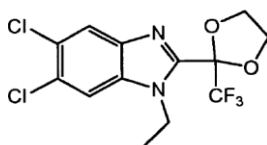
15

**Ejemplo 43**

**5,6-Dicloro-1-etil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (#56) §**

[0176]

20



25

Electrófilo: Yoduro de etilo

Ms (m/z): 355 (MH+)

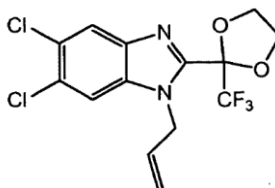
30

**Ejemplo 44**

**1-Alil-5,6-dicloro-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (#55) §**

[0177]

35



40

Electrófilo: Bromuro de alilo

Ms (m/z): 367 (MH+)

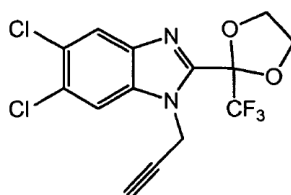
45

**Ejemplo 45**

**5,6-Dicloro-1-prop-2-ynil-2-(2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1H-benzoimidazol (#54) §**

[0178]

50



55

Electrófilo: Bromuro de propargilo

Ms (m/z): 365 (MH+)

60

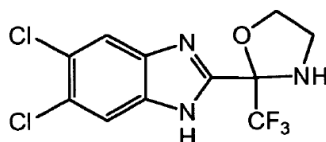
**Ejemplo 46**

**5,6-Dicloro-2-(2-trifluorometil-oxazolidin-2-il)-1H-benzoimidazol (#61) §**

65

[0179]

5



10 **[0180]** 1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (594 mg), 2-bromoetilamina-hidrobromuro (860 mg) y carbonato de potasio (871 mg) se disolvieron en DMF (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 40% acetato de etilo/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo.

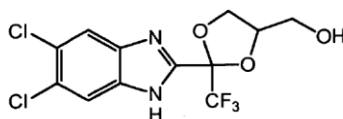
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,19 (s, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 8,01 (br, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H).  
MS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 325,00, medido como: 326 (M+1)

**Ejemplo 47**

20 **2-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-4-il]metanol (#49) §**

[0181]

25



30 **[0182]** 1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (503 mg), 3-cloro-1,2-propoan-diol (393 mg) y carbonato de potasio (491 mg) se disolvieron en DMF (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 40% acetato de etilo/hexanos), seguido de lavado del sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

35 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,06 (br, 1H), 7,92 (br, 2H), 5,13 (br, 1H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,46 (aparente t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,10 (aparente t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,52-3,63 (m, 2H).

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 355,99

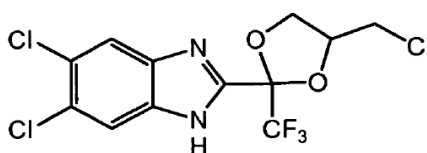
Medido: 357 (M+1)

**Ejemplo 48**

40 **5,6-Dicloro-2-(4-clorometil-2-trifluorometil-[1,3]dioxolan-2-il)-1*H*-benzimidazol (#50) §**

[0183]

45



50

55 **[0184]** 1-(5,6-Dicloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (611 mg), 1,3-dicloro-2-propanol (557 mg) y carbonato de potasio (597 mg) se disolvieron en DMF (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; 40% acetato de etilo/hexanos), seguido de lavado del sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO): δ 13,40 (br, 1H), 8,05 (br, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,09-4,14 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H, J=11,8, 4,4 Hz), 3,86 (dd, 1H, J=11,0, 6,2 Hz).

MS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 373,96

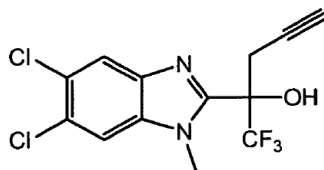
60 Medido: 375 (M+1)

**Ejemplo 49**

65 **2-(5,6-Dicloro-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#35) §**

[0185]

5



10 [0186] A una solución del Compuesto #2 preparada como en el Ejemplo 4 más arriba (323 mg, 1 mmol) en DMF  
seco se añadió hidruro de sodio (60 mg, 1,5 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó después a  
temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C y se trató con yodometano (63 µL, 1 mmol). Después de  
15 agitarlo durante cuatro horas, TLC indicó el consumo del material de inicio. Se añadió agua y el producto se extrajo  
con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 15% LiCl y después salmuera. Después del secado (MgSO<sub>4</sub>), el  
disolvente se eliminó in vacuo para producir el compuesto del título como un sólido.

MS (m/z): 338 (M+H).

(+)-Enantiómero de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#36) y (-)-Enantiómero  
de 2-(5,6-Dicloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1,1,1-trifluoro-pent-4-in-2-ol (#37)

20 [0187] El compuesto #36 se preparó similarmente de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente,  
comenzando con el (+)-enantiómero, Compuesto #31, se preparó como en el Ejemplo 4 más arriba.

[0188] El compuesto #37 se preparó similarmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 49  
anteriormente, comenzando desde (-)-enantiómero, Compuesto #32, se preparó como en el Ejemplo 4 más arriba.

25

### Ejemplo 50

#### Ensayo in vivo del Peso de Próstata Ventral y Elevador del Ano

##### Ratas Inmaduras

30

[0189] Ratas Sprague Dawley machos castradas inmaduras (aproximadamente 50 g) se trataron una vez al día  
durante cinco días con el compuesto del test (normalmente con dosis oral en 40 mg/kg en un volumen de 0,3 mL, en  
un vehículo de 30% ciclodextrina o 0,5% metilcelulosa) y con propionato de testosterona (dado subcutáneamente  
35 mediante inyección en la nuca del cuello en 2 mg/kg, en un volumen de 0,1 mL en aceite de sésamo). El sexto día,  
las ratas fueron sometidas a eutanasia mediante asfixia en dióxido de carbono. Las próstatas ventrales y el elevador  
del ano se extrajeron y se determinaron sus pesos en mojado. La actividad del compuesto de la prueba se determinó  
como la inhibición porcentual de los pesos de tejido aumentados por la testosterona, con un grupo de control tratado  
con vehículo establecido a porcentaje cero y un grupo de control tratado solamente con testosterona establecido al  
40 100%.

40

##### Ratas Maduras

[0190] Ratas Sprague Dawley (Charles River) machos castradas maduras (de 150 a 200 g) se testan similarmente  
de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. A las ratas se les dio dosis durante dos semanas, con 0,4  
45 mg/kg de propionato de testosterona usado como el control positivo.

[0191] Los compuestos representativos de la invención se testaron de acuerdo con el procedimiento descrito  
anteriormente, con los resultados como los enumerados en la Tabla 3 más abajo. Para el efecto sobre la próstata, es  
decir, un antagonista, un compuesto del test se enumera como "activo" en la Tabla más abajo si el peso de la  
próstata ajustado del no peso fue ≤40% en 2 mg/día. Para el efecto sobre el elevador del ano, es decir, un agonista,  
50 un compuesto del test se enumera como "activo" en la Tabla más abajo si el peso del elevador del ano ajustado del  
no peso fue ≥ 40% o el % del peso del elevador del ano de Estimulación, el peso del cuerpo ajustado fue ≥ 40% en  
una dosis de 2 mg/día.

55

[0192] Hay que señalar que mientras ciertos de los compuestos enumerados en la Tabla 3 pueden o no pueden  
haber mostrado un efecto sobre el peso de la próstata y/o elevador del ano, en el presente documento se enumeran  
como "inactivos" ya que no cumplieron los criterios definidos anteriormente.



**Tabla 3**

<b>ID No.</b>	<b>Antagonista de Próstata</b>	<b>Agonista del E. A</b>
1	activo	inactivo
2	activo	activo
3	activo	activo
4	activo	activo
6	activo	inactivo
7	inactivo	activo
8	activo	inactivo
9*	activo	inactivo
10	activo	inactivo
13	activo	inactivo
14	activo	inactivo
15*	activo	activo
16	activo	inactivo
17	activo	inactivo
23	activo	inactivo
24	activo	inactivo
25	activo	inactivo
26	activo	inactivo
27	inactivo	inactivo
28	activo	inactivo
31	activo	activo

ID No.	Antagonista de Próstata	Agonista del E. A
32	activo	inactivo
34	inactivo	activo
35	inactivo	
36	inactivo	inactivo
37	inactivo	activo
38	activo	activo
39	activo	
40	activo	
41	activo	inactivo
42	activo	inactivo
43*	inactivo	activo
44	inactivo	inactivo
45	inactivo	activo
46	activo	activo
47*	activo	
48	inactivo	inactivo
49	activo	inactivo
50	activo	
51	activo	inactivo
52	inactivo	
53	activo	
54	activo	
55	activo	
56	activo	
57	inactivo	
59	activo	inactivo
60	activo	
61	activo	inactivo
62	activo	

\*de acuerdo con la invención

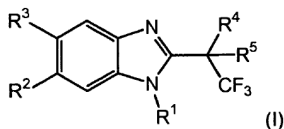
**Ejemplo 51**

- 5 **[0193]** Como una realización específica de una composición oral, 50 mg de Compuesto #43 preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 26 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula dura de gel de tamaño O.
- 10 **[0194]** Mientras la especificación precedente muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones como vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



10

donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno cloro;

15 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo consistente en isopropenil, Z-2-propen-3-il y (+)-vinilo;

R<sup>5</sup> es OH;

alternativamente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar 2-[1,3]dioxolanil;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno cloro;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo consistente en isopropenil, Z-2-propen-3-il y (+)-vinilo;

R<sup>5</sup> es OH;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 1, donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

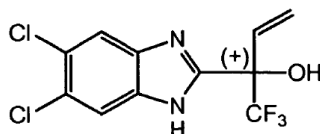
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno cloro;

30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo con el que se enlazan para formar 2-[1,3]dioxolanil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto como en la Reivindicación 1, que tiene la estructura

35



40

5. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.

45 6. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

50