(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 468 221**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2006** **E 06715777 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 1861387**

(54) Título: **Derivados de bencimidazol y composiciones farmacéuticas del mismo**

(30) Prioridad:

28.01.2005 KR 20050008183
18.10.2005 KR 20050098349

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.06.2014

(73) Titular/es:

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
223-23, SANGDAEWON DONG, JOONGWON-KU
SUNGNAM, KYUNGGI-DO 461-120, KR

(72) Inventor/es:

KIM, JI DUCK;
YOON, HONG CHUL;
KIM, IN WOO y
HYUN, HYAE JUNG

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 468 221 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

Derivados de bencimidazol y composiciones farmacéuticas del mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, a nuevos derivados de bencimidazol, y más particularmente, a nuevos derivados de bencimidazol que funcionan como antagonistas del receptor vaniloide (el receptor de la capsaicina; canal de potencial del receptor transitorio, miembro de la subfamilia vaniloide 1; TRPV-1; receptor vaniloide 1; VR-1). También, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de bencimidazol, a usos de los derivados y a composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados como principios activos.

Antecedentes de la invención

Hace tiempo que se presuponía la existencia del receptor vaniloide, el receptor de la capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida). Finalmente, fue clonado en 1997 y denominado receptor vaniloide de subtipo 1 (en lo sucesivo denominado "VR-1") por Caterina y col. (Caterina y col., Nature, 1997, 389, 816). Ubicado en pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) y en fibras nerviosas mielinizadas (fibras A), se sabe que el VR-1 es un canal iónico que juega un importante papel en los estímulos sensibilizantes al dolor mediante la introducción de un fuerte flujo de cationes, tales como iones de calcio y de sodio, en las terminaciones nerviosas tras la activación en respuesta a estímulos externos o internos. Se sabe que los estímulos externos capaces de activar el VR-1 incluyen el calor y los ácidos, así como los compuestos vaniloides (Tominaga y col., Neuron, 1998, 21, 531). Como estímulos internos del VR-1, están los metabolitos de leucotrieno tales como el ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-HPETE) (Hwang y col., PNAS, 2000, 97, 3655), y los derivados del ácido araquidónico tales como la anandamida (Premkumar y col., Nature, 2000, 408, 985).

Sobre la base de estas actividades fisiológicas, el VR1 ha atraído una intensa atención como un controlador integral que juega un papel crucial en la transferencia de varios estímulos externos lesivos en células nerviosas. De acuerdo con un informe, ratones con el gen del VR1 inactivado respondieron como los ratones normales a los estímulos generales, pero mostraron una respuesta al dolor muy reducida frente al calor o la hiperalgesia térmica, lo que refleja la importancia del VR1 frente a los estímulos nocivos (Caterina y col., Science, 2000, 288, 306).

El VR1 se expresa concentradamente en las neuronas sensoriales primarias (Caterina y col., Nature, 1997, 389, 816), que son responsables de control las funciones de los órganos internos, tales como la piel, los huesos, la vejiga, el tracto gastrointestinal, los pulmones y así sucesivamente. Además, al estar distribuido en otras neuronas del sistema nervioso central, los riñones, el estómago y los linfocitos T (Nozawa y col., Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou y col. Lancet (edición para Norteamérica), 2001, 357, 1338; Birder y col., PNAS, 2001, 98, 13396) y por todo el cuerpo, se deduce que el VR1 juega un importante papel en el control de la división celular y de la señalización celular.

Hasta ahora, las indicaciones que se han encontrado asociadas al mecanismo de control de la actividad del VR1 incluyen dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesiones nerviosas, neuropatía diabética, enfermedades neurológicas, neurodermatitis, apoplejías, hipersensibilidad vesical, síndrome del intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., irritación de piel, ojos y membranas mucosas, prurito, fiebre, úlcera gastroduodenal, enfermedades inflamatorias del intestino e incontinencia urinaria (publicación de patente coreana abierta a consulta por el público Nº 10-2004-0034804), y un efecto anti-obesidad (Pharmacol. Rev., 1986, 38, 179).

Basándose en los mecanismos farmacéuticos, pueden usarse tanto agonistas como antagonistas del VR1 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los efectos analgésicos de los agonistas del VR1 muestran el mecanismo farmacéutico basado en la desensibilización de los nervios sensoriales sensibles a la capsaicina. Esto es, los agonistas del VR1 provocan dolor e irritación de los nervios sensoriales para desensibilizarlos frente a otros estímulos nocivos.

Debido a la inducción del dolor en la etapa temprana, los agonistas del VR1 se desarrollaron únicamente como analgésicos locales. Por el contrario, al actuar a través del mecanismo de bloqueo de los nervios sensoriales desde el reconocimiento de las señales dolorosas, los antagonistas del VR1 no provocan dolor temprano ni irritación, y se han estudiado para su uso en el tratamiento de enfermedades sistémicas.

Como compuestos capaces de modular la actividad del VR1, se usan agonistas tales como capsaicina, DA-5018, resiniferatoxina, etc. como fármacos contra el dolor o están en estudio clínico (Szallasi, J. Med chem., 2004, 47, 2717), mientras que 20 antagonistas del VR1, incluyendo capsazepina y yodoresiniferatoxina, están en estudio preclínico (documento documento WO0208221, documento WO03062209, documento WO2004055003, documento WO2004055004, documento WO2004002983, documento WO0216317, documento WO2004035549, documento WO2004014871, documento WO03099284, documento WO03022809, documento WO02090326, documento WO02072536, documento WO03068749, documento WO2004033435, documento WO02076946, documento WO0095420, documento WO03055484, documento WO03014064, documento WO03080578, documento WO03097586, documento WO03070247, W003029199). El documento WO2004035549 describe derivados de

bencimidazol y propone su uso como ligandos del receptor vaniloide, por Ejemplo, en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades mediadas por el receptor vaniloide.

Al presentar unos efectos antagonistas superiores del VR-I, los nuevos derivados de bencimidazol de acuerdo con la presente invención tienen unas estructuras químicas diferentes de los antagonistas del VR1 conocidos hasta ahora.

Aunque los propios compuestos incluidos en el ámbito de la presente invención son antagonistas del VR1, no se excluye la posibilidad de que formas modificadas de los mismos en un entorno intracelular, o metabolitos de los mismos, actúen como los principios eficaces responsables de la actividad medicinal.

Divulgación de la invención

Para dar lugar a la presente invención, una intensiva y minuciosa investigación sobre la modulación de la actividad del VR-1, realizada por los presentes inventores, dio como resultado el hallazgo de que unos derivados de bencimidazol que difieren en su estructura química de los antagonistas conocidos en la técnica pueden actuar como excelentes antagonistas con unos potentes efectos medicinales (alivio del dolor y de la inflamación y efecto antiulceroso) y se han aceptado como muy seguros a partir de mediciones en modelos animales.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de bencimidazol muy inhibidores de la actividad del VR-1, o sales o solvatos inocuos de los mismos.

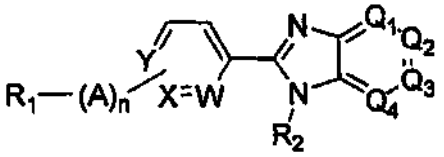
Es otro objeto de la presente invención desvelar un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de bencimidazol, o sales o solvatos inocuos de los mismos.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas inhibidoras de la actividad del VR-1, que comprenden los nuevos derivados de bencimidazol, o sales o solvatos inocuos de los mismos.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, según se define en la reivindicación 1, está divulgación se refiere a un nuevo derivado de bencimidazol representado por la siguiente fórmula química 1:

Fórmula química 1



en la que

R_1 es hidrógeno; un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono; un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono; un átomo de halógeno; un nitro; un hidroxi; un hidroximetilo; un ciano; un grupo amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, o no está sustituido; un grupo cicloalquilo, piridina, pirimidina, pirazol, piracina, fenilo, bencilo, imidazol, morfolina, benzodioxol, benzotiazol, bencimidazol, indol, pirazolona, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, triazol, oxodiazol, tiadiazol, indazol, pirrolidina, cromonilo, piperidina, morfolinatilo o dihidropirazol que está mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de entre un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono, un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un nitro, un hidroxi, un ciano, un grupo amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono o no está sustituido, o una sulfonamida, o no está sustituido; o un grupo $(CH_2)pAr$,
A es O, NH, NHCO, CO, CO_2, SO, SO_2 o $NHSO_2$,
n es un número entero igual a 0 ó 1,
W es N o CR_3,
X es N o CR_4,
Y es N o CR_5,
R_2 es hidrógeno; un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono; un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono; un átomo de halógeno; nitro; hidroxi; hidroximetilo; ciano; ácido fosfórico; éster de fosfato; un grupo amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono; sulfanilo; sulfona; sulfóxido; sulfonamida; urea, carbamato, carbonato; cetona; éster; ácido carboxílico; o un metoxietanol; un grupo cicloalquilo, piridina,

pirimidina, pirazol, piracina, fenilo, bencilo, imidazol, morfolina, benzodioxol, benzotiazol, bencimidazol, indol, pirazolona, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, triazol, oxodiazol, tiadiazol, indazol, pirrolidina, cromonilo, piperidina, morfolinatilo o dihidropirazol que está mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de entre hidrógeno, un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono, un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, nitro, hidroxi, ciano, un grupo amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono o no está sustituido, sulfanilo, sulfona, sulfóxido, sulfonamida, urea, carbamato, carbonato, cetona, vaselina o ácido carboxílico,

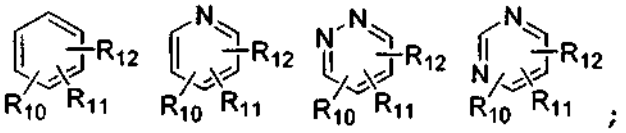
Q_1 es N o CR_6,

Q_2 es N o CR_7,

Q_3 es N o CR_8,

Q_4 es N o CR_9,

Ar se selecciona de entre



;

p es un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;

R_3, R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno; un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono; un alcoxi inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono; un átomo de halógeno; un grupo nitro; hidroxi; ciano; sulfanilo; sulfona; sulfóxido; sulfonamida; urea; carbamato; carbonato; cetona; éster; ácido carboxílico; amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo con entre 1 y 3 átomos de carbono, o no está sustituido; un grupo fenilo o bencilo que está sustituido con un sustituyente elegido de entre hidrógeno, un alquilo inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono, un alquenilo inferior con entre 2 y 4 átomos de carbono, un alcoxi inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono, un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono o un átomo de halógeno; o dos cualesquiera de R_3, R_4, y R_5 forman conjuntamente un compuesto anular heteromonocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros, o un compuesto anular heterobicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que está mono, di, tri o tetrasustituido con un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o no está sustituido, R_6, R_7, R_8 y R_9 pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno; un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono; un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono; un átomo de halógeno; un grupo nitro; hidroxi; hidroximetilo; ciano; amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono o no está sustituido; sulfanilo; sulfona; sulfóxido; sulfonamida; urea; carbamato; carbonato; cetona; éster; un grupo ácido carboxílico; un grupo cicloalquilo, piridina, pirimidina, pirazol, fenilo, bencilo, imidazol, morfolina, benzodioxol, benzotiazol, bencimidazol, indol, pirazolona, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, triazol, oxodiazol, tiadiazol, indazol, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, pirrolidina, cromonilo, piperidina, morfolinetilo o dihidropirazol que está mono, di o trisustituido con un sustituyente elegido de entre hidrógeno, un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono, un alcoxi inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono, un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, un haloalcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro, hidroxi, ciano, amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono, o no está sustituido, sulfanilo, sulfona, sulfóxido, sulfonamida, urea, carbamato, carbonato, cetona, éster, ácido carboxílico, y

dos cualesquiera de R_6, R_7, R_8, y R_9 forman conjuntamente un compuesto anular heteromonocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros, o un compuesto anular heterobicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que está mono, di, tri o tetrasustituido con un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o no está sustituido,

R_{10}, R_{11}, R_{12} pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente hidrógeno; un alquilo inferior con entre 1 y 8 átomos de carbono; un cicloalquilo; un alquenilo inferior con entre 2 y 6 átomos de carbono; un alcoxi inferior con entre 1 y 6 átomos de carbono; un haloalquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono; un átomo de halógeno; un grupo nitro; hidroxi; hidroximetilo; ciano; sulfanilo; sulfona; sulfóxido; sulfonamida; urea; carbamato; carbonato; cetona; amino o amida que está mono o disustituido con un alquilo inferior con entre 1 y 3 átomos de carbono, o no está sustituido, ácido carboxílico, o éster de carboxilo, y dos cualesquiera de R_{10}, R_{11}, y R_{12} forman conjuntamente un compuesto anular heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o insaturado.

En las formas de realización reivindicadas, el nuevo derivado de bencimidazol de la presente invención comprende los compuestos:

2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-fluoro-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6,7-dimetil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol, 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-5,6-dicloro-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-pirrolidin-l-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
{2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-4-il}dietilamina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-pirrolidin-l-il-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[9-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
6-terc-butil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4,6-bistrifluorometil-2-[4-(3-trifluorometil piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
5,6-dicloro-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil) piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-morfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-tiomorfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
dietil-{2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-3H-benzoimidazo-5-il}amina,
4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
6-((trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4-cloro-6-(trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4,6-bis (trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4,6-dibromo-2-[4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
2-((4-(6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il)fenil)piridin-3-carbonitrilo,
2-((4-(6-(*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)fenil)piridin-3-carbonitrilo,
6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3']bipiridil-3-carbonitrilo,
2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,

6-bromo-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
N-[3,3'-difluoro-4'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)bifenil-9-il] metansulfonamida,
2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
5-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
7-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-1H-bencimidazol,
2-((2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-4,6-bistrifluoro metil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
N-[4'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[3'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[2-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
2-((2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-((2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
N-{4-[4-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)naftalen-1-il]-2-fluorofenil} metansulfonamida,
6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-1H-bencimidazol,
2-((4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,
N-[2'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
2-((3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,

4-cloro-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-(3-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(3-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
4-bromo-2-(5-(3-cloropiridin-2-il)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(5-(3-cloropiridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3,5-dicloro-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,5-dicloro-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(5-trifluorometil-7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-3-trifluorometil[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazo-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-[2,3'] bipiridina,
5,6-dicloro-2-(5-(piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-1H-bencimidazol,
2-((6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-((trifluorometil)-2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-il)-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-il)-1H-bencimidazol,
2-((4-pirrol-1-ilfenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((4-pirrol-1-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b] piridina, 6-cloro-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol, 2-bifenil-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-bifenil-4-il-6-cloro-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-terc-butil-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-fluoro-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-((4-fenoxifenil-6-trifluorometil)-1H-bencimidazol,
2-((4-fenoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-cloro-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,

6-metoxi-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmethy)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-6-fluoro-1H-bencimidazol,
fenil-[4-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)fenil] metanona,
[4-((6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)fenil] fenilmetanona,
cloruro de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
cloruro de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
cloruro de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
cloruro de 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro[2,3'] bipiridina,
cloruro de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
sal sódica de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
sulfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
fosfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
metansulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina, y
bencensulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.

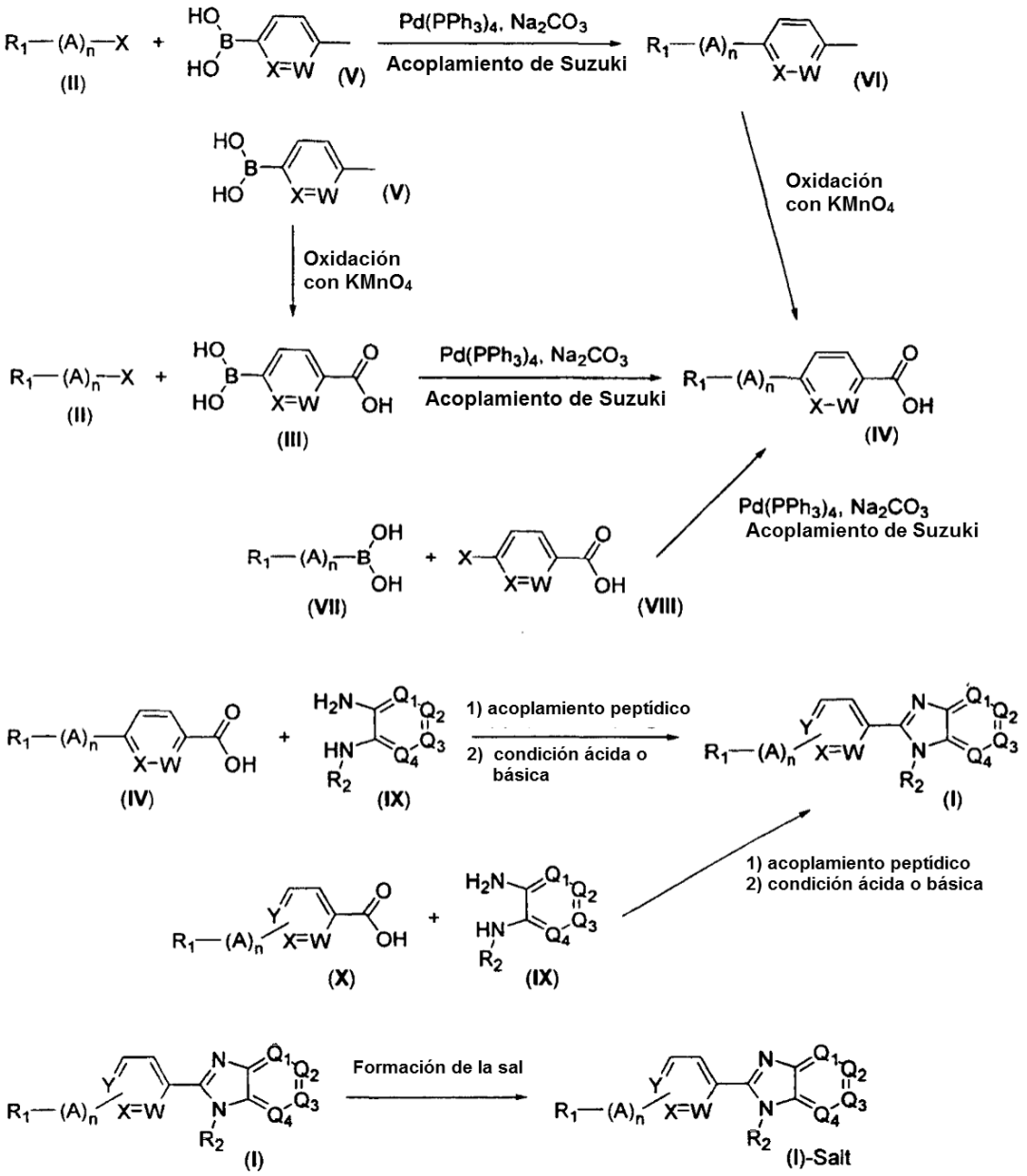
De acuerdo con otro aspecto de la presente desvelación, se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de la Fórmula Química 1. El procedimiento puede llevarse a cabo para sintetizar químicamente los compuestos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, pero no se limita a estos. El esquema de reacción guía en la preparación de los compuestos representativos de la presente invención, pero pueden realizarse modificaciones en los reactivos y en los materiales de partida bien conocidas en la técnica para emplear otros compuestos.

Al tener centros quirales, algunos de los compuestos representados por la Fórmula Química 1 pueden estar en forma de enantiómeros. Por lo tanto, debería apreciarse que todos los isómeros ópticos, los estereoisómeros de tipo R o S, los racematos y los enantiómeros de los compuestos de la Fórmula Química 1 están incluidos en el ámbito de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica como principio activo en una cantidad eficaz junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

El siguiente esquema de reacción 1 se corresponde con la síntesis de los compuestos representados por la Fórmula Química 1:

Esquema de reacción 1



Según se muestra en el Esquema de Reacción 1, los derivados del ácido benzoico (IX) útiles en la síntesis del compuesto objeto, el compuesto bencimidazol 1, pueden prepararse mediante la reacción de compuestos halógenos disponibles comercialmente (II) con ácido borónico (III) en presencia de un catalizador de paladio y una base en una condición de reacción típica con la ayuda de microondas (Tapolcsanyi y col., Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

Si no está disponible comercialmente, el ácido borónico puede obtenerse a través de la oxidación del ácido metilborónico (V) (Sharma y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3459 - 3464). Alternativamente, se hace reaccionar el ácido metilborónico (V) con un compuesto halógeno (II), seguido de una oxidación para proporcionar los derivados del ácido benzoico (IX).

Por otro lado, puede hacerse reaccionar ácido halobenzoico (VIII) con ácido borónico disponible comercialmente (VII), o puede usarse un ácido benzoico disponible comercialmente (X).

Dichos derivados del ácido benzoico sintéticos o disponibles comercialmente se condensan con derivados de diamina (IX) en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametileuronio para sintetizar los intermedios, es decir, compuestos de amida, que se someten entonces a una ciclación en el compuesto objeto, el compuesto de bencimidazol 1. En este caso, la preparación del bencimidazol 1 puede realizarse en

presencia de ácido acético, una disolución de ácido clorhídrico (Roglic y col., Pharmazie, 2001, 56, 803), de $POCl_3$ (Ries, y col., J. Med. Chem, 1993, 36, 4040), de ácido polifosfórico (Ries, y col., J. Med. Chem, 1993, 36, 4040) o de piridina (Abha y col., Indian Journal of Chemistry, 2002, 41, 1978) en una condición de calentamiento o con la ayuda de microondas (Lu, y col., Syn. Comm. 2002, 32, 3703).

Como se muestra anteriormente, los compuestos de la Fórmula Química 1 pueden estar en forma de sales, particularmente de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para su uso en la presente invención son aquellas usadas típicamente en la técnica, tales como sales de adición ácida, y se incluyen las desveladas en la bibliografía (J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1).

Algunos Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas para su uso en la presente invención incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico, y así sucesivamente, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metansulfónico, bencensulfónico ácido, ácido toluensulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, ácido acetilsalicílico, y así sucesivamente.

Además, pueden prepararse sales metálicas farmacéuticamente aceptables mediante el uso de bases. Pueden obtenerse sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por Ejemplo, disolviendo los compuestos en una disolución con un exceso de un hidróxido de metal alcalino o de un hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrando las sales del compuesto no disueltas y evaporando y secando el filtrado. A este respecto, las sales de sodio, de potasio o de calcio son sales metálicas farmacéuticamente aceptables adecuadas. Además, pueden obtenerse las sales de plata correspondientes a las sales metálicas mediante reacción de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo con las sales de plata adecuadas (por ejemplo, nitrato).

Las sales y/o los solvatos farmacéuticamente inaceptables de compuestos de la Fórmula Química 1 pueden ser útiles como intermedios para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los compuestos de la Fórmula Química 1, o para la preparación de los propios compuestos de la Fórmula Química 1.

Los compuestos de la Fórmula Química 1 pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina. Si están en forma cristalina, los compuestos pueden estar arbitrariamente hidratados o solvatados. Los compuestos con una cantidad arbitraria de moléculas de agua, así como los hidratos estequiométricos, están en el ámbito de la presente invención.

Son adecuados los solvatos que son farmacéuticamente aceptables, como los hidratos.

Los solvatos adecuados para su uso en la presente invención comprenden solvatos tanto estequiométricos como no estequiométricos.

Se cree que, debido a que poseen una actividad antagonista frente al receptor vaniloide, los compuestos de la Fórmula Química 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen el potencial de ser usados en la prevención y el tratamiento de las indicaciones y el tratamiento del dolor relevantes para los mismos.

Las indicaciones pueden ser ejemplificadas por dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesiones nerviosas, neuropatía diabética, enfermedades neurológicas, neurodermatitis, apoplejías, hipersensibilidad vesical, síndrome del intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gastroduodenales, enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedades inflamatorias.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona los compuestos reivindicados, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como principios activos para la prevención y el tratamiento de las indicaciones.

Particularmente, la presente invención proporciona los compuestos, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos reivindicados, que son útiles para la prevención y el tratamiento del dolor.

Además, la presente desvelación proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de los síntomas para los que el antagonismo del receptor vaniloide es de gran utilidad en la terapia de los mismos, que comprende la administración de los compuestos de la Fórmula Química 1, o de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad terapéuticamente eficaz a mamíferos con los síntomas.

La presente invención también proporciona los usos de los compuestos o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables reivindicados, en la prevención y el tratamiento de las indicaciones para la terapia en la que el antagonismo del receptor vaniloide es de gran utilidad.

Para su uso en terapia, los compuestos se formulan generalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una

sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable según se reivindica, junto con un aditivo tal como un portador, un coadyuvante o un diluyente farmacéuticamente aceptable. Por Ejemplo, los compuestos pueden disolverse en aceites, propilenglicol o en otros disolventes, que se usan habitualmente en la preparación de inyecciones. Algunos Ejemplos ilustrativos pero no limitantes del portador incluyen disolución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo. Para uso tópico, los compuestos de la presente invención pueden formularse en ungüentos o cremas.

A continuación, se proporcionará una descripción de los procedimientos y portadores de la formulación, pero ésta no pretende limitar la presente invención.

Las formas de dosificación farmacéutica de los compuestos de la presente invención incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención solos o junto con otros compuestos farmacéuticamente activos adecuadamente unidos o acoplados a los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en un disolvente acuoso tal como disolución salina fisiológica, glucosa al 5 %, etc., o en un disolvente no acuoso tal como glicéridos de ácidos grasos sintéticos, ésteres de ácidos grasos superiores, propilenglicol, etc. La formulación de la presente invención puede comprender aditivos convencionales tales como agentes de disolución, agentes isotónicos, suspensores, agentes emulsionantes y conservantes.

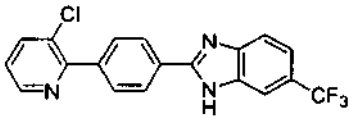
Dependiendo del estado y el peso del paciente, de la gravedad de la enfermedad, de la forma de dosificación y de la vía y el periodo de administración, la dosis de administración de los compuestos de la presente invención puede ser adecuadamente elegida por los expertos en la técnica. Para una terapia eficaz, los compuestos de la presente invención se administran a una dosis de desde 0,0001 hasta 100 mg/kg de peso por día, y preferiblemente a una dosis de desde 0,001 hasta 100 mg/kg de peso a día. La administración puede realizarse una o varias veces de una forma dividida en un día.

De acuerdo con el procedimiento de administración, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto de la presente invención en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 hasta el 99 % en peso, y preferiblemente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,01 hasta el 60 % en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada a través de varias vías a mamíferos tales como ratones, ratas, ganado, seres humanos, etc. Pueden esperarse todos los tipos de administración, incluyendo, por Ejemplo, la administración oral o rectal, la inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraendometrial o intracerbroventricular.

Puede obtenerse una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes Ejemplos, que se establecen para ilustrar, pero no deben interpretarse como el límite de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



(1) Preparación del ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico

A una disolución de 5,3 g (36,1 mmol) de 2,3-dicloropiridina en 200 ml de 1,2-dimetoxietano y 200 ml de agua destilada se añadieron 22,3 g (0,21 mol) de Na_2CO_3, 5,0 g (30,1 mmol) de ácido 4-carboxilfenilborónico y 0,5 g de Pd $(PPh_3)_4$, seguido de una mezcla durante 18 horas en condiciones de flujo de calor con agitación. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la disolución se concentró al 50 % a vacío. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 1 con HCl concentrado. A continuación, se realizó una extracción con acetato de etilo tres veces y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El concentrado se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 10 / 1) para proporcionar 5,3 g de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en forma de un precipitado de color blanco (rendimiento: 75 %).

RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,57 (dd, 1H, *J* = 4,8, 1,4 Hz), 8,13 (dd, 2H, *J* = 6,9, 1,7 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,4 Hz), 7,75 (dd, 2H, *J* = 6,9, 1,7 Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 8,1, 4,8 Hz)

(2) Preparación del ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico

A una disolución de 0,5 g (2,45 mmol) de 3-cloro-p-tolil-piridina en 5 ml de piridina se añadieron 2,5 ml de agua destilada, y después 1,36 g (8,59 mmol) de permanganato de potasio, seguido de una cuidadosa agitación de la disolución para evitar que el permanganato de potasio entrara en contacto con el recipiente de la disolución. Usando un reactor de microondas (Initiator Sixty, Biotage), la disolución se dejó reaccionar a 100 °C durante 5 min. La disolución de reacción se filtró para eliminar los sólidos mediante el uso de celita. Después de una concentración a

vacío del filtrado, se añadieron al concentrado 10 ml de agua destilada y 10 ml de acetato de etilo. La adición de una disolución de ácido clorhídrico 1,0 N aumentó el pH de la disolución acuosa hasta 4,0 antes de agitar durante 40 min. El acetato de etilo separado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. Una disolución del concentrado en metanol se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (cloroformo / metanol = 10:1) para producir 0,35 g de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 61 %).

(3) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

Se añadieron 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina, 1,0 ml (5,0 mmol) de diisopropiletilamina y 1,1 g (6 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-il)-N,N,N',N'-tetrametileuronio a una disolución de 0,59 g (2,5 mmol) de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 25 ml de dimetilformamida, que después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a vacío. El concentrado así obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en ácido acético / tolueno (15 ml / 1,5 ml) y se agitó a 75 °C durante 3 horas, seguido de una concentración a vacío. De nuevo, el concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,77 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 82 %).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,65 (m, 1H), 8,06 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,34 - 7,30 (m, 1H)

(4) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

A una disolución de 0,58 g de ácido (2,5 mmol) 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 30 ml de piridina anhidra se añadieron 0,44 g de (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina, seguido de una agitación durante 6 horas en una condición de flujo de calor. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, a la disolución se añadió agua fría (100 ml) que contenía HCl (10 ml), y después se dejó reposar durante 30 min para que se formaran precipitados. Éstos se separaron mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,70 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 75 %).

(5) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

A una disolución de 0,64 g de ácido (2,75 mmol) 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 25 ml de HCl 4 N se añadieron 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina, seguido de una agitación a 180 °C durante 6 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de la adición de $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y después una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,61 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 65 %).

(6) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

A una disolución de 0,64 g de ácido (2,75 mmol) 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 20 ml de $POCl_3$ se añadieron 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina, seguido de una agitación durante 3 horas en una condición de flujo de calor. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se disolvió en agua destilada. Después de ajustar el pH a 8 - 10 con amoniaco, se realizó una extracción mediante el uso de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,61 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 65 %).

(7) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

A una disolución de 0,70 g de ácido (3,0 mmol) 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 25 g de ácido polifosfórico se añadieron 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenzen-1,2-diamina, seguido de una agitación a 150 °C durante 20 horas. Después la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se disolvió en agua destilada y se ajustó a pH 9 para que se formaran precipitados. Estos precipitados se purificaron mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para proporcionar 0,61 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 65 %).

(8) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

Una disolución de 0,70 g (3,0 mmol) de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico y 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina en 10 ml de ácido polifosfórico se agitó durante 5 min y se irradió durante 15 min con microondas en un reactor de microondas (Initiator Sixty, Biotage). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadieron 20 ml de agua destilada a la disolución, que después se ajustó a un valor del pH neutro con NaOH. Los precipitados así obtenidos se filtraron y se separaron mediante el uso de una cromatografía en columna

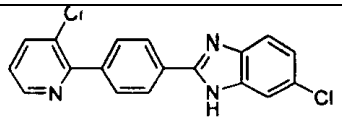
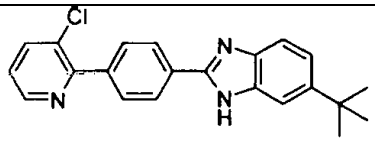
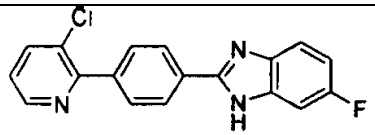
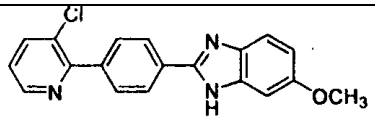
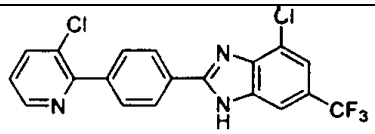
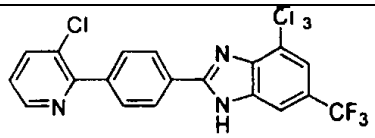
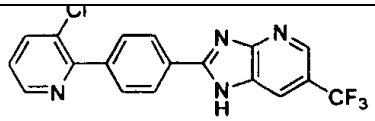
(disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,72 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 77 %).

(9) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

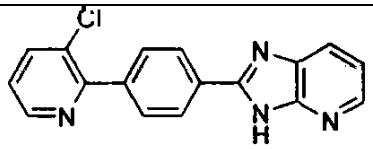
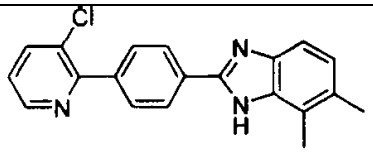
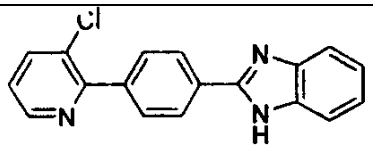
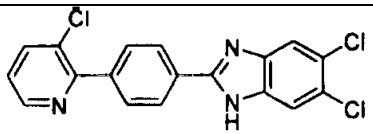
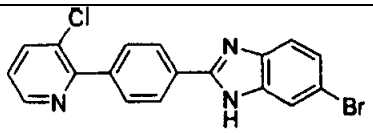
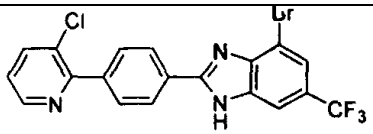
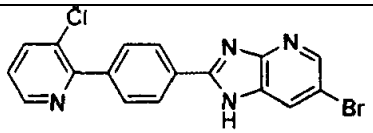
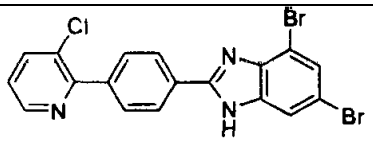
Se añadieron 0,44 g (2,5 mmol) de 4-trifluorometilbenceno-1,2-diamina, 1,0 ml (5,0 mmol) de diisopropiletilamina y 1,1 g (6 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametileuronio a una disolución de 0,59 g (2,5 mmol) de ácido 4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico en 25 ml de dimetilformamida, que después se agitó durante 5 min, se irradió durante 15 min con microondas en un reactor de microondas (Initiator Sixty, Biotage) y se concentró a vacío. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y NaCl saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de una concentración a vacío. El residuo así obtenido se disolvió en ácido acético (15 ml) y se agitó durante 5 min antes de una irradiación durante 15 min con microondas en un reactor de microondas (Initiator Sixty, Biotage). De nuevo, la disolución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y NaCl saturado y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de una concentración a vacío. El residuo se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,81 g de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 90 %).

Ejemplos 2 a 16

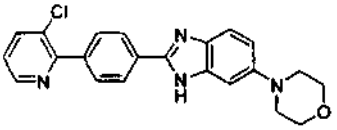
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir los Compuestos 2 a 16.

Comp.	Estructuras	Rendimientos	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
2		81	($CDCl_3$) δ: 8,66 (dd, 1H, *J* = 4,6, 1,4 Hz), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,4 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,58 (a, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H)
3		88	($CDCl_3$) δ: 8,57 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 8,03 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 1,27 (s, 9H)
4		65	($CDCl_3$) δ: 8,64 (dd, 1H, *J* = 4,7, 1,4 Hz), 8,06 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 7,82 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H)
5		66	($CDCl_3$) δ: 8,57 (dd, 1H, *J* = 4,6, 1,4 Hz), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,4 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 6,79 (dd, 1H, *J* = 8,9, 2,4 Hz), 3,72 (s, 3H)
6		75	($CDCl_3$) δ: 8,68 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,89 - 7,83 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H)
7		78	($CDCl_3$) δ: 8,65 (d, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 3H), 7,88 - 7,79 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H)
8		81	($CDCl_3$) δ: 8,72 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,48 - 7,21 (m, 2H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimientos	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
9		52	($CDCl_3$) δ: 8,59 - 8,62 (m, 2H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,27 - 7,23 (m, 1H)
10		90	(CD_3OD) δ: 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)
11		93	(CD_3OD) δ: 8, 64 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 1H)
12		94	(CD_3OD) δ: 8,62 - 8,58 (m, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,47 - 7,44 (m, 1H)
13		62	(CD_3OD) δ: 8,57 (dd, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H)
14		83	(CD_3OD) δ: 8,61 (dd, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H)
15		57	(CD_3OD) δ: 8,60 (dd, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,03 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H)
16		85	($CDCl_3$) δ: 8,64 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H)

Ejemplo 17: preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol



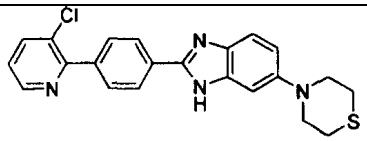
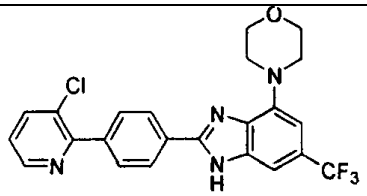
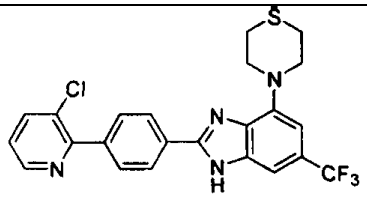
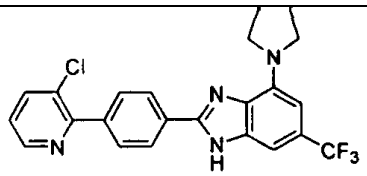
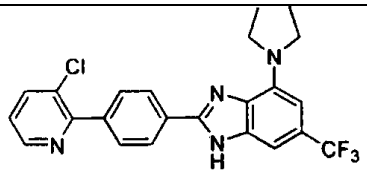
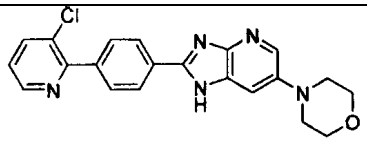
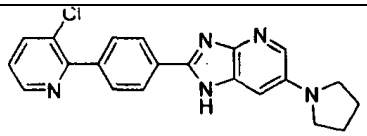
A una disolución de 162 mg (0,42 mmol) de 6-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol en 6 ml de diclorometano se añadieron 0,2 ml (1,15 mmol) de N,N-dimetilisopropiletilamina y 0,1 ml (0,57 mmol) de cloruro de 2-(trimetil-silil) etoximetilo, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de una concentración a vacío, se añadieron al concentrado 26 μl (0,30 mmol) de morfolina, 56,3 mg (0,013 mmol) de tris (dibencilidin acetona) dipaladio (0), 10 mg (0,038 mmol) de 2-(di-t-butil-fosfino) bifenilo, y 38,8 mg (0,41 mmol) de t-botoxido de sodio, que a continuación se disolvió en 2,5 ml de tolueno y se dejó reaccionar a 90 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Después de enfriarse hasta la temperatura ambiente, el producto se disolvió en 5 ml

de acetato de etilo y se filtró con tierra de diatomeas. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El concentrado se disolvió en 3 ml de una mezcla de ácido trifluoro fluoroacético y cloruro de metileno (1:1) y se agitó durante 12 horas. Secuencialmente se realizaron una neutralización con NaOH al 10 %, una extracción con acetato de etilo, un secado con sulfato de magnesio y una concentración a vacío, en ese orden. El residuo así obtenido se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: hexano / acetato de etilo = 1 / 1) para producir 115 mg de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol (rendimiento del 70 %).

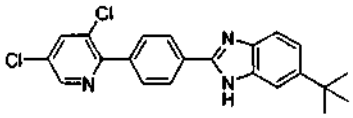
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,64 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 3,91 - 3,87 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 4H)

Ejemplos 18 a 24

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 17 para producir los Compuestos 18 a 24.

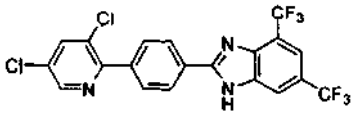
Comp.	Estructuras	Rendimientos	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
18		65	(CD_3OD) δ: 8,65 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,08 - 8,03 (m, 3H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,23(d, 1H), 3,70 - 3,67 (m, 4H), 2,83 - 2,79(m, 4H)
19		59	(CD_3OD) δ: 8,63 (dd, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 4,01 - 3,98 (m, 4H), 3,40 - 3,3,7 (m, 4H)
20		63	(CD_3OD) δ: 8,63 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 4H), 2,97 - 2,94 (m, 4H)
21		74	(CD_3OD) δ: 8, 63 (d, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 3H), 7,99 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,81 (m, 4H), 2,17 (m, 4H)
22		74	(CD_3OD) δ: 8,63 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 1,03 (t, 6H)
23		51	(CD_3OD) δ: 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 4H), 3,34 - 3,30 (m, 4H)
24		51	(CD_3OD) δ: 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 4,39 - 4,35 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 4H)

Ejemplo 25: preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



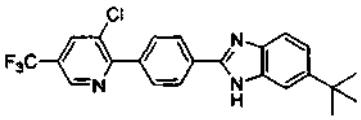
(1) Preparación del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 79 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,74 (s, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 3H), 7,92 (d, 2H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 90 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 1,42 (s, 9H)

Ejemplo 26: preparación de 2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol



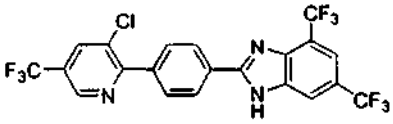
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 25 para producir 2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,64 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 2H)

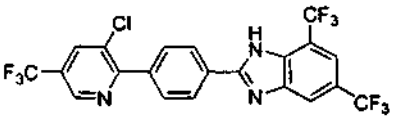
Ejemplo 27: preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



(1) Preparación del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 75 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,05 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (dd, 2H), 7,97 (dd, 2H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 87 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

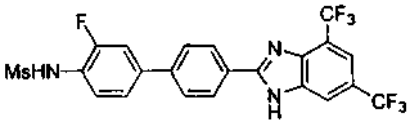
Ejemplo 28: preparación de 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-benzoimidazol y 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol





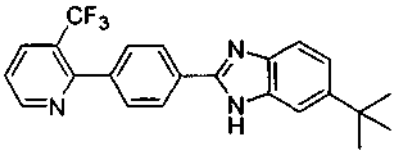
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 27 para producir 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol y 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5,7-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 68 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,95 (d, 0,7H), 8,92 (d, 0,3H), 8,40 - 8,35 (m, 2,0H), 8,18 (s, 0,7H), 8,16 (s, 0,3H), 8,01 - 7,99 (m, 1,0H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,87 (d, 0,3H), 7,85 (d, 0,7H), 7,44 (s, 0,3H), 7,39 (d, 0,7H)

Ejemplo 29: preparación de N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida



(1) Preparación del ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) benzoico (rendimiento del 58 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,22 (dd, 2H), 7,87 (dd, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 3H), 3,18 (s, 3H)
(2) Preparación de N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir N-[9'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida (rendimiento del 62 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,13 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 3,07 (s, 3H)

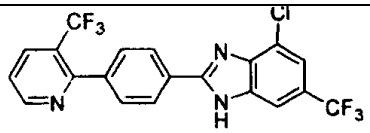
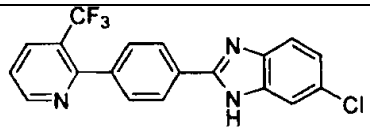
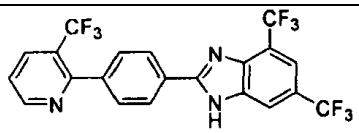
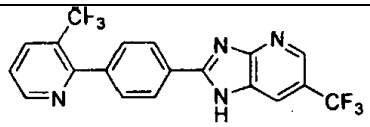
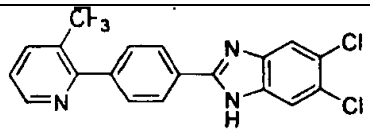
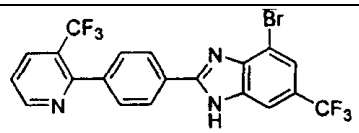
Ejemplo 30: preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



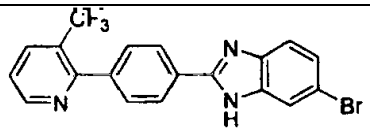
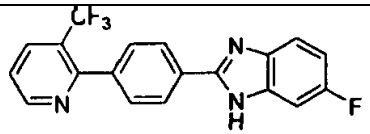
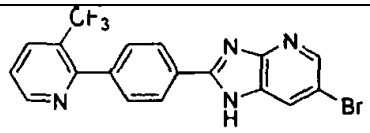
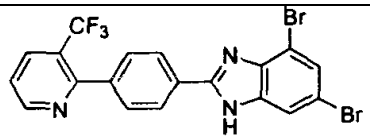
(1) Preparación del ácido 4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 84 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,84 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, 2H)
(2) Preparación de 6-terc-butil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-terc-butil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 93 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,87 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 1,39 (s, 9H)

Ejemplos 31 a 40

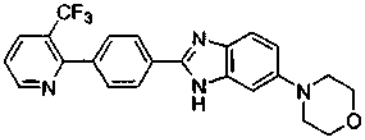
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir los compuestos 31 a 40.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
31		77	($CDCl_3$) δ: 8,92 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H)
32		88	($CDCl_3$) δ: 8,86 (d, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 3H), 7,70 - 7,58 (m, 4H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H)
33		75	(CD_3OD) δ: 8,90 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 2H)
34		63	($CDCl_3$) δ: 8,95 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 1H)
35		92	($CDCl_3$) δ: 8,91 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H)
36		76	($CDCl_3$) δ: 8,95 (d, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
37		72	($CDCl_3$) δ: 8,90 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H)
38		93	(CD_3OD) δ: 8,86 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,19 (dd, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H)
39		61	($CDCl_3$) δ: 8,93 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H)
40		65	(CD_3OD) δ: 8,85 (dd, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 3H), 7,73 (a, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,53 (d, 1H)

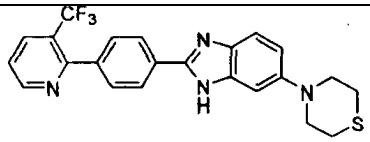
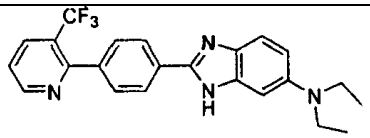
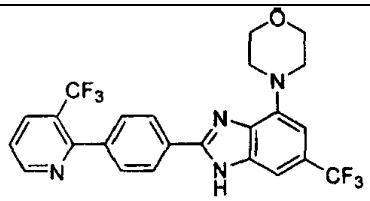
Ejemplo 41: preparación de 6-morfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 17 para producir 6-morfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 73 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,85 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 3,83 (dt, 4H), 3,18 (dt, 4H)

Ejemplos 42 a 46

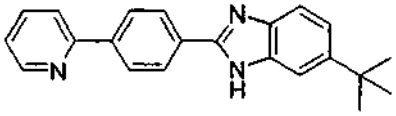
Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 41 para producir los Compuestos 42 a 46.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
42		72	(CD_3OD) δ: 8,84 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 3,48 (dt, 4H), 2,81 (dt, 4H)
43		55	(CD_3OD) δ: 8,84 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 4H), 1,05 (t, 6H)
44		75	($CDCl_3$) δ: 8 95 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,97 (dt, 4H), 3,65 (dt, 4H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
45		74	($CDCl_3$) δ: 8,92 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,90 (a, 4H), 2,90 (a, 4H)
46		69	($CDCl_3$) δ: 8,89 (d, 1H), 8,12 (dd, 2H), 8,07 (a, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,49 (dd, 1H), 3,88 (a, 4H), 2,07 (a, 4H)

Ejemplo 47: preparación de 6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol



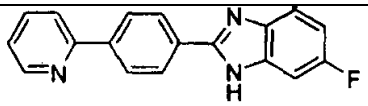
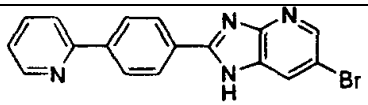
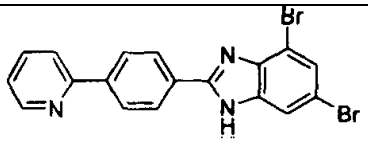
(1) Preparación del ácido 4-(piridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(piridin-2-il) benzoico (rendimiento del 80 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 1H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-terc-butil-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol (rendimiento del 84 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,69 (d, 1H), 8,22 (s, 4H), 7,98 (dd, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H)

Ejemplos 48 a 54

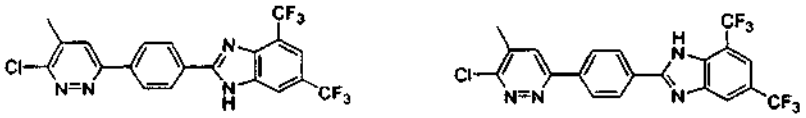
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 47 para producir los Compuestos 48 a 54.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
48		96	(CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,24 (dd, 2H), 8,19 (dd, 2H), 7,98 - 7,93 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H)
49		88	(CD_3OD) δ: 8,67 (dd, 1H), 8,29 (dd, 2H), 8,19 (dd, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H)
50		88	(CD_3OD) δ: 8,67 (d, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 4H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H)
51		61	(CD_3OD) δ: 8,65 (dd, 1H), 8,30 (dd, 2H), 8,15 (dd, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H)

(continuación)

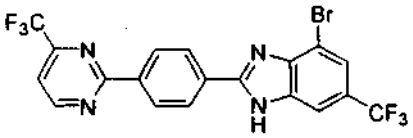
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
52		83	(CD_3OD) δ: 8,67 (d, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 4H), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H)
53		66	(CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 3H), 8,07 (d, 2H), 7,95 (dd, 2H), 7,41 (dd, 1H)
54		56	(CD_3OD) δ: 8,55 (dd, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,15 (dd, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H)

Ejemplo 55: preparación de 2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol



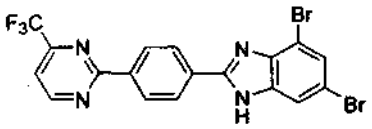
(1) Preparación del ácido 4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il) benzoico (rendimiento del 52 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,20 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 4H), 2,53 (s, 3H)
(2) Preparación de 2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol y de 2-[9-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[9-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol y 2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 71 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,89 (d, 0,5H), 8,69 (d, 0,5H), 8,45 - 8,37 (m, 2,5H), 8,33 - 8,15 (m, 2,5H), 7,70 - 7,60 (m, 1,0H), 2,75 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H)

Ejemplo 56: preparación de 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol



(1) Preparación del ácido 4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il) benzoico
(rendimiento del 77 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,20 (d, 1H), 8,62 (dd, 2H), 8,19 (dd, 2H), 7,81 (d, 1H)
(2) Preparación de 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,14 (d, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H)

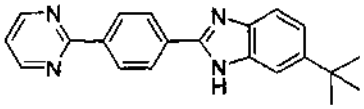
Ejemplo 57: preparación de 4,6-dibromo-2-[4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 56 para producir 4,6-dibromo-2-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 64 %).

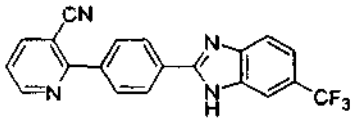
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,18 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,36 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, 2H)

Ejemplo 58: preparación de 6-*terc*-butil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol



(1) Preparación del ácido 4-(pirimidin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(pirimidin-2-il) benzoico (rendimiento del 74 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,88 (d, 2H), 8,47 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 7,39 (t, 1H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol (rendimiento del 92 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,88 (d, 2H), 8,58 (dd, 2H), 8,21 (dd, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

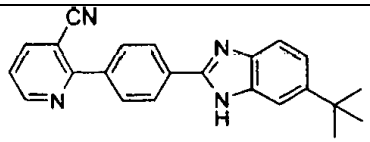
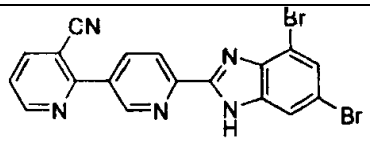
Ejemplo 59: preparación de 2-(4-(6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il)fenil) piridin-3-carbonitrilo



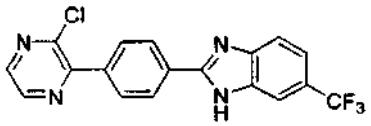
(1) Preparación del ácido 4-(3-cianopiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cianopiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 59 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,04 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H)
(2) Preparación de 2-(4-(6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il)fenil) piridin-3-carbonitrilo
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-(4-(6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il)fenil)piridin-3-carbonitrilo (rendimiento del 76 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,89 (dd, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 3H), 8,08 (dd, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H)

Ejemplos 60 y 61

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 59 para producir los Compuestos 60 y 61.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
60		82	(CD_3OD) δ: 8,89 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H)
61		55	(CD_3OD) δ: 8,88 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)

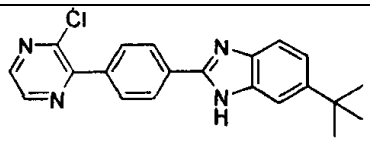
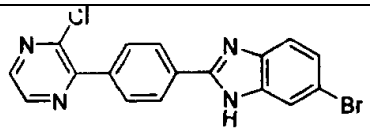
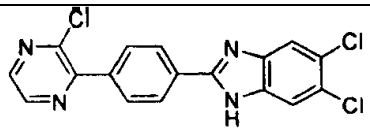
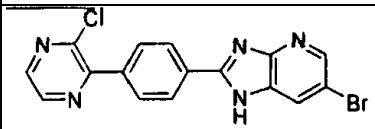
Ejemplo 62: preparación de 2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



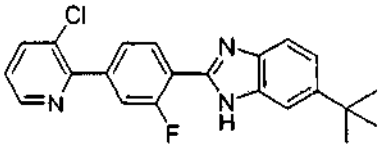
(1) Preparación del ácido 4-(3-cloropiracin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cloropiracin-2-il) benzoico (rendimiento del 79 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,72 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,93 (d, 2H)
(2) Preparación de 2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 96 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,62 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H)

Ejemplos 63 y 66

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 62 para producir los Compuestos 63 a 66.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
63		91	($CDCl_3$) δ: 8,58 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 1,36 (s, 9H)
64		69	($CDCl_3$) δ: 8,62 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,15 (dd, 2H), 7,99 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H)
65		88	($CDCl_3$) 6: 8,62 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,12 (dd, 2H), 7,98 (dd, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H)
66		58	($CDCl_3$) δ: 8,60 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,84 (dd, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (dd, 2H)

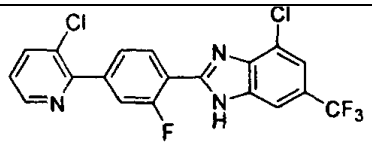
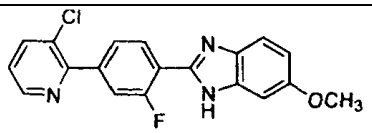
Ejemplo 67: preparación de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol



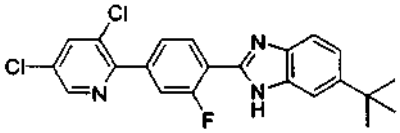
(1) Preparación del ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorobenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorobenzoico (rendimiento del 77 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,51 (d, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)
(2) Preparación de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 91 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H)

Ejemplos 68 y 69

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 27 para producir los Compuestos 68 y 69.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
68		69	(CD_3OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H)
69		93	(CD_3OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H)

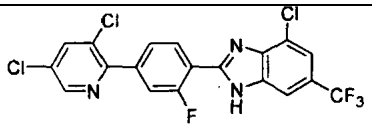
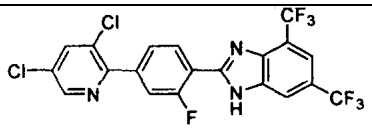
Ejemplo 70: preparación de 6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol



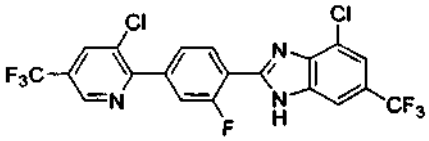
(1) Preparación del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorobenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorobenzoico (rendimiento del 69 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 88 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 77,72 - 7,68 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 1,42 (s, 9H)

Ejemplos 71 y 72

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 70 para producir los Compuestos 71 y 72.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
71		57	(CD_3OD) δ: 8,65 (s, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (s, 1H)
72		75	(CD_3OD) δ: 8,66 (s, 1H), 8,65 - 8,49 (m, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 3H)

Ejemplo 73: preparación de 4-cloro-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

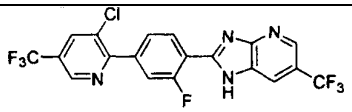
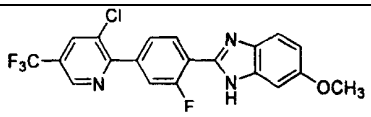


(1) Preparación del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorobenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorobenzoico (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,85 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H)
(2) Preparación de 4-cloro-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

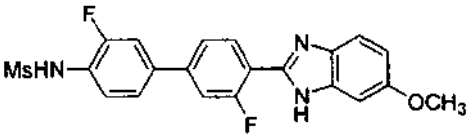
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 4-cloro-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 81 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,62 (s, 1H)

Ejemplos 74 y 75

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 73 para producir los Compuestos 74 y 75.

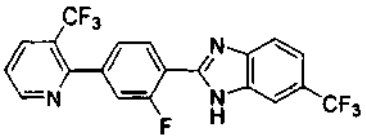
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
74		59	(CD_3OD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H)
75		90	(CD_3OD) δ: 8,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,88(s, 3H)

Ejemplo 76: preparación de N-[3,3'-difluoro-4'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)bifenil-4-il] metansulfonamida



(1) Preparación del ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil)-2-fluorobenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil)-2-fluorobenzoico (rendimiento del 52 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 2,98 (s, 3H)
(2) Preparación de N-[3,3'-difluoro-4'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)bifenil-4-il] metansulfonamida
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir N-[3,3'-difluoro-4'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)bifenil-4-il] metansulfonamida (rendimiento del 55 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,99 (s, 3H)

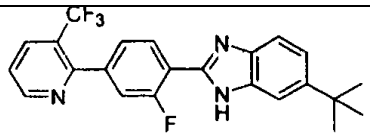
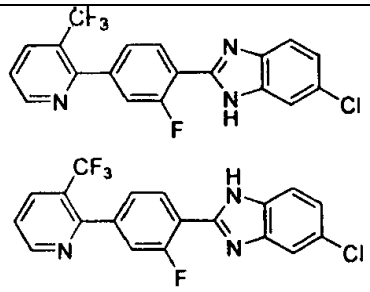
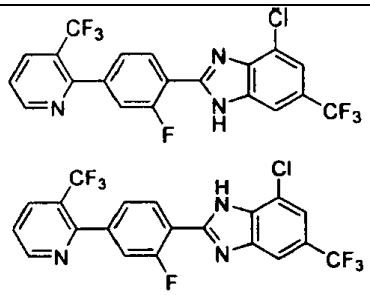
Ejemplo 77 Preparación de 2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



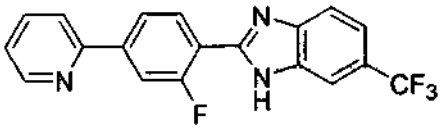
(1) Preparación del ácido 2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 71 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,85 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H)
(2) Preparación de 2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 83 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,89 (d, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, 1H)

Ejemplos 78 y 80

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 77 para producir los Compuestos 78 a 80.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
78		94	(CD_3OD) δ: 8,88 (d, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 1,43 (s, 9H)
79		89	(CD_3OD) δ: 8,89 (d, 0,6H), 8,84 (d, 0,4H), 8,47 - 8,43 (m, 0,6H), 8,35 - 8,28 (m, 1,0H), 8,25 - 8,20 (m, 0,4H), 7,95 - 7,88 (m, 1,6H), 7,73 - 7,42 (m, 3,0H), 7,42 (d, 0,4H), 7,34 - 7,26 (m, 1,0H)
80		67	(CD_3OD) δ: 8,89 (d, 0,6H), 8,84 (d, 0,4H), 8,49 - 8,45 (m, 0,6H), 8,35 - 8,30 (m, 1,0H), 7,95 - 7,90 (m, 1,0H), 7,68 - 7,41 (m, 3,4H), 7,33 - 7,26 (m, 1,0H)

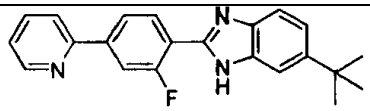
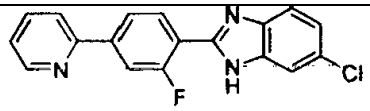
Ejemplo 81: preparación de 2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



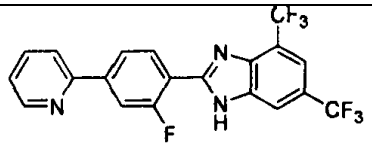
(1) Preparación del ácido 2-fluoro-4-piridin-2-ilbenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-fluoro-4-piridin-2-ilbenzoico (rendimiento del 69 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 3H), 7,11 - 7,02 (m, 2H)
(2) Preparación de 2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 82 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,77 - 8,71 (m, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 3H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 4H)

Ejemplos 82 y 84

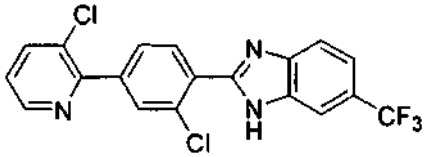
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 81 para producir los Compuestos 82 a 84.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
82		88	($CDCl_3$) δ: 8,90 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 6H), 7,52 (d, 2H), 1,25 (s, 9H)
83		79	($CDCl_3$) δ: 8,74 (d, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 4H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
84		72	($CDCl_3$) δ: 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 4H)

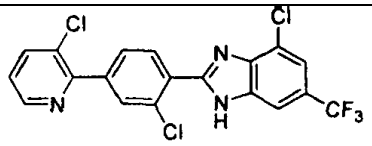
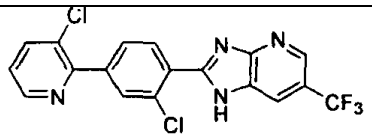
Ejemplo 85: preparación de 2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



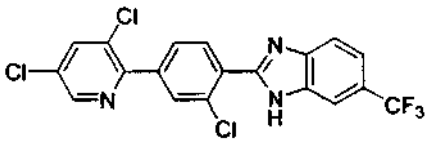
(1) Preparación del ácido 2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 80 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,60 - 8,58 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H)
(2) Preparación de 2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 91 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,63 (d, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H)

Ejemplos 86 y 87

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 85 para producir los Compuestos 86 y 87.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
86		79	($CDCl_3$) δ: 8,78 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H)
87		58	($CDCl_3$) δ: 8,77 (s, 1H), 8,68 - 8,65 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 4H), 7,45 - 7,38 (m, 1H)

Ejemplo 88: preparación de 2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



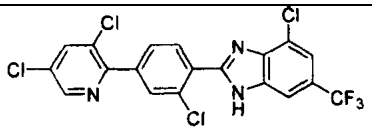
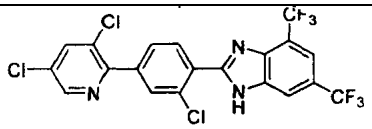
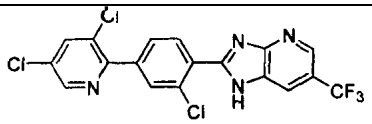
(1) Preparación del ácido 2-cloro-9-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,62 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H)

(2) Preparación de 2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

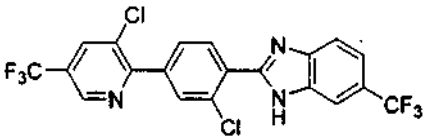
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 88 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,63 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, 1H)

Ejemplos 89 y 91

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 88 para producir los Compuestos 89 a 91.

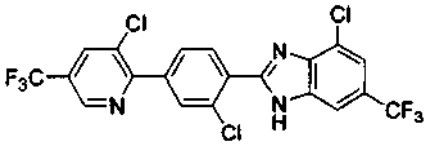
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
89		76	($CDCl_3$) δ: 8,61 - 8,58 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 3H), 7,64 (s, 1H)
90		71	($CDCl_3$) δ: 8, 66 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 4H)
91		62	($CDCl_3$) δ: 8,78 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H)

Ejemplo 92: preparación de 2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



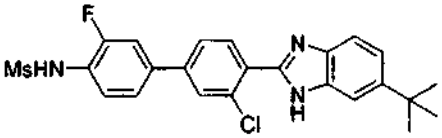
(1) Preparación del ácido 2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il) benzoico (rendimiento del 68 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H)
(2) Preparación de 2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 88 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) 8,85 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Ejemplo 93: preparación de 4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 92 para producir 4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 71 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,89 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 3H), 7,64 (s, 1H)

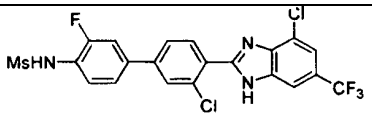
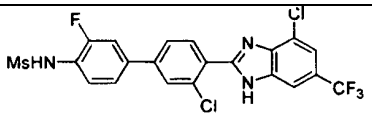
Ejemplo 94: preparación de N-[4'-(6-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida



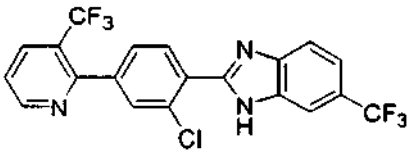
(1) Preparación del ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil)-2-clorobenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil)-2-clorobenzoico (rendimiento del 54 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,93 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 3,05 (s, 3H)
(2) Preparación de N-[4'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir N-[4'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida (rendimiento del 60 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,94 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 5H), 7,44 (d, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,41 (s, 9H)

Ejemplos 95 y 96

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 94 para producir los Compuestos 95 y 96.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
95		53	($CDCl_3$) δ: 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,10 (s, 3H)
96		50	($CDCl_3$) δ: 7,98 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,65 - 6,63 (m, 1H), 3,11 (s, 3H)

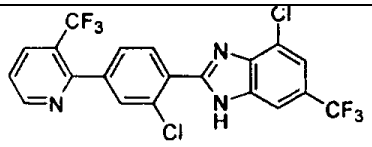
Ejemplo 97: preparación de 2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



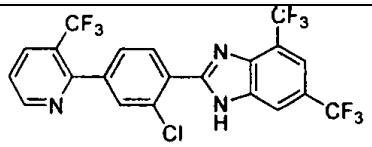
(1) Preparación del ácido 2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 73 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,78 - 8,76 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 1H)
(2) Preparación de 2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 92 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,89 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 - 7,75 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 4H)

Ejemplos 98 y 99

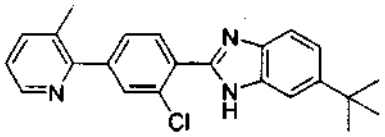
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 97 para producir los Compuestos 98 y 99.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
98		77	($CDCl_3$) δ: 8,92 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H)

(continuación)

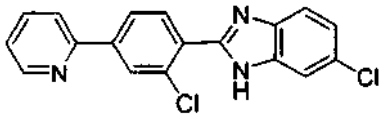
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
99		63	($CDCl_3$) δ: 8,89 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H)

Ejemplo 100: preparación de 6-*terc*-butil-2-[2-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



A una disolución de 0,46 g (3,6 mmol) de 2-cloro-3-metilpiridina en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y 20 ml de agua destilada se añadieron 2,2 g (21,1 mmol) de Na_2CO_3, 0,6 g (3,0 mmol) de ácido 3-cloro-4-carboxilfenilborónico y 50 mg de $Pd(PPh_3)_4$, seguido de una agitación de la disolución durante 15 horas en una condición de flujo de calor y una concentración a vacío. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó a un pH de 1 con HCl concentrado. A continuación se realizó la extracción con acetato de etilo varias veces, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El concentrado se disolvió en 25 ml de dimetilformamida y se mezcló con 0,5 g (3,0 mmol) de 4-terc-butilbenzen-1,2-diamina, 1,2 ml (6,0 mmol) de diisopropiletilamina y 1,3 g (7,2 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El concentrado obtenido mediante la concentración a vacío se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y NaCl saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de una concentración a vacío. El residuo así obtenido se disolvió en ácido acético / tolueno (15 ml / 1,5 ml), y la disolución se agitó a 75 °C durante 3 horas y se concentró a vacío. De nuevo, este concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y NaCl saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de una concentración a vacío. El residuo se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: cloroformo / metanol = 30 / 1) para producir 0,77 g de 6-terc-butil-2-[2-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 68 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,69 (d, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

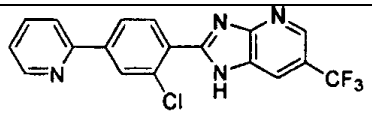
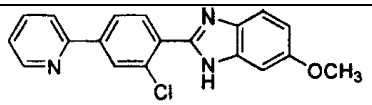
Ejemplo 101: preparación de 6-cloro-2-(2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol



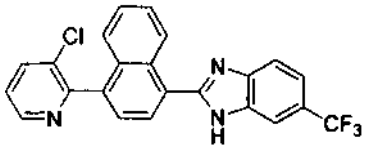
(1) Preparación del ácido 2-cloro-4-piridin-2-ilbenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 2-cloro-4-piridin-2-ilbenzoico (rendimiento del 65 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,63 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 6,65 - 6,63 (m, 1H)
(2) Preparación de 6-cloro-2-(2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-cloro-2-(2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol (rendimiento del 85 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,72 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H)

Ejemplos 102 y 103

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 101 para producir los Compuestos 102 y 103.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
102		52	($CDCl_3$) δ: 8,86 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H)
103		85	($CDCl_3$) δ: 8,32 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,61 - 7,25 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 3,87 (s, 3H)

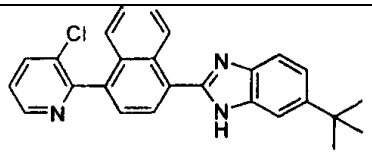
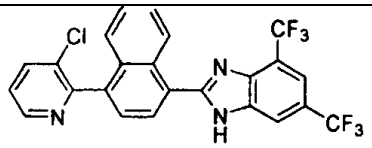
Ejemplo 104: preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



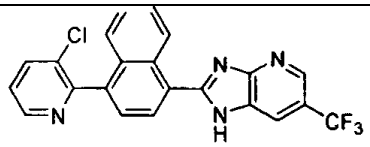
(1) Preparación del ácido 4-carboxinaftaleno-1-bronico
A 5 ml de una disolución de hidróxido de sodio al 25 % se añadieron lentamente 0,2 g (1,08 mmol) de ácido 4-metilnaftaleno-1-borónico. Durante este proceso, el recipiente se mantuvo en un baño de hielo. A esto se añadió lentamente una disolución de 0,43 g (2,70 mmol) de permanganato de potasio en 5 ml de agua destilada durante 1 hora, seguido de una agitación durante 30 min adicionales. La disolución se retiró del baño de hielo y se agitó a 40 °C durante 2 horas adicionales. La disolución de reacción resultante se filtró a través de celita para eliminar las sustancias sólidas. Al filtrado se añadieron 10 ml de acetato de etilo 10 ml. Después de ajustar el pH de la capa acuosa a 4,0 con una disolución de HCl 5,0 N, la capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío. El residuo así obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (cloroformo / metanol = 10:1) para producir 0,14 g de ácido 4-carboxi-naftaleno-1-bronico (rendimiento del 58 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H)
(2) Preparación del ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico (rendimiento del 60 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,97 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,40 (d, 1H)
(3) Preparación de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 79 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,74 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 3H)

Ejemplos 105 a 107

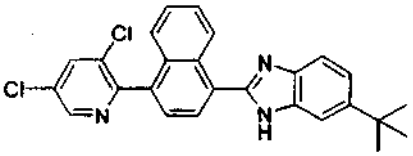
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir los Compuestos 105 a 107.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
105		96	(CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 5H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)
106		75	(CD_3OD) δ: 8,70 (d, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 5H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 1H)

(continuación)

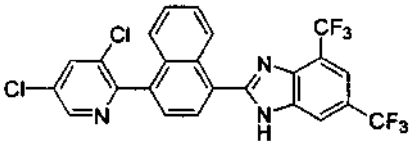
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
107		69	($CDCl_3$) δ: 8,65 - 8,55 (m, 4H), 8,13 - 8,15 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H)

Ejemplo 108: preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol



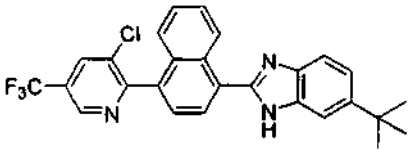
(1) Preparación del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico (rendimiento del 56 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, 1H)
(2) Preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol (rendimiento del 79 %).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,87 - 6,46 (m, 7H), 0,57 (s, 9H)

Ejemplo 109: preparación de 2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-9,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol



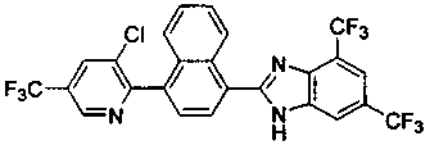
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 108 para producir 2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-9,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 60 %).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8,00 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,85 - 6,63 (m, 5H)

Ejemplo 110: preparación de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 100 para producir 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol (rendimiento del 56 %).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8,36 - 8,30 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,91 - 6,59 (m, 7H), 0,59 (s, 9H)

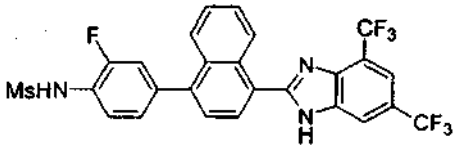
Ejemplo 111: preparación de 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 110 para producir 2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 55 %).

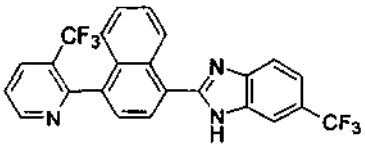
RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8,34 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,84 - 6,64 (m, 5H)

Ejemplo 112: preparación de N-{4-[4-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)naftalen-1-il]-2-fluorofenil} metansulfonamida



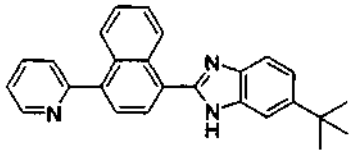
(1) Preparación del ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) naftalen-1-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) naftalen-1-carboxílico (rendimiento del 43 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 3,06 (s, 3H)
(2) Preparación de N-{4-[4-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)naftalen-1-il]-2-fluorofenil} metansulfonamida
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir N-{4-[4-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)naftalen-1-il]-2-fluorofenil} metansulfonamida (rendimiento del 55 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,43 (d, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H)

Ejemplo 113: preparación de 6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol



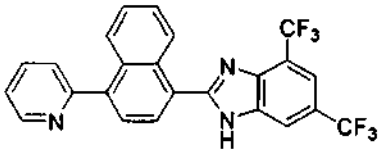
(1) Preparación del ácido 4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-carboxílico (rendimiento del 60 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,75 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,25 (d, 1H)
(2) Preparación de 6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometh-ilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol (rendimiento del 64 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,60 - 8,50 (m, 3H), 8,13 - 8,11 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H)

Ejemplo 114: preparación de 6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-1H-bencimidazol



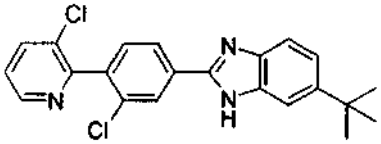
Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 100 para producir 6-terc-butil-2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-1H-bencimidazol (rendimiento del 57 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,74 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 6H), 1,48 (s, 9H)

Ejemplo 115: preparación de 2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol



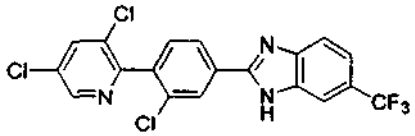
Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 114 para producir 2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-4,6-bis-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 47 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,74 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,05 (d, 1H)

Ejemplo 116: preparación de 6-terc-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol



(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxabororan-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 104 para producir el ácido 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxabororan-2-il) benzoico (rendimiento del 50 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 1,37 (s, 12H)
(2) Preparación del ácido 3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para el ácido producir 3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 69 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,51 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H)
(3) Preparación de 6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (rendimiento del 86 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,72 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

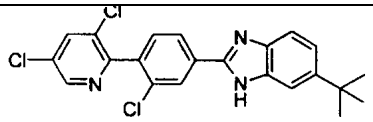
Ejemplo 117: preparación de 2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



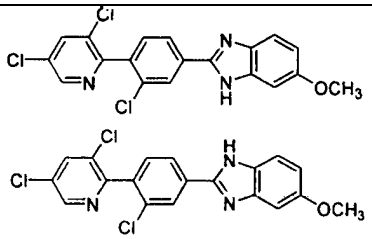
(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 64 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,36 (d, 1H)
(2) Preparación de 2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 70 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (dd, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 1H)

Ejemplos 118 y 119

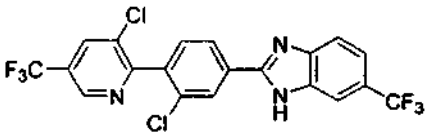
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 117 para producir los Compuestos 118 y 119.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
118		78	(CD_3OD) δ: 8,64 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 1,41 (s, 9H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
119		85	(CD_3OD) δ: 8,64 (d, 0,6H), 8,61 (d, 0,4H), 8,25 (s, 0,6H), 8,20 - 8,15 (m, 1,0H), 8,12 - 8,07 (m, 1,0H), 7,58 - 7,50 (m, 2,4H), 7,12 (s, 0,6H), 7,10 (s, 0,4H), 6,97 - 6,92 (m, 1,0H), 3,87 (s, 1,8H), 3,85 (s, 1,2H)

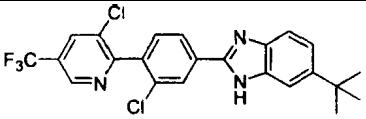
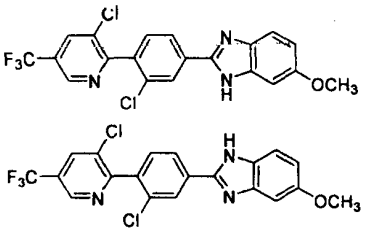
Ejemplo 120: preparación de 2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



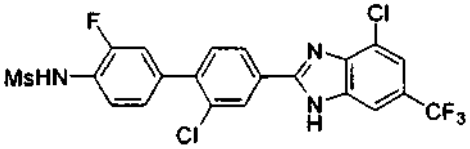
(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil piridin-2-il) benzoico (rendimiento del 69 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,33 (d, 1H)
(2) Preparación de 2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 80 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 3H)

Ejemplos 121 y 122

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 120 para producir los Compuestos 121 y 122.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
121		82	($CDCl_3$) δ: 8,62 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)
122		79	(CD_3OD) δ: 8,96 (s, 0,6H), 8,94 (s, 0,4H), 8,45 (s, 0,6H), 8,43 (s, 0,4H), 8,28 (s, 0,6H), 8,15 - 8,10 (m, 1,4H), 7,98 - 7,92 (m, 1,0H), 7,63 - 7,58 (m, 1,0H), 7,56 - 7,51 (m, 1,0H), 7,13 (d, 0,6H), 7,10 (d, 0,4H), 3,88 (s, 1,8H), 3,85 (s, 1,2H)

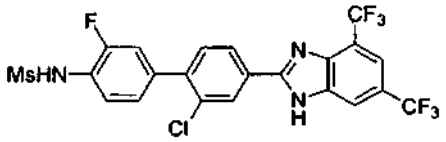
Ejemplo 123: preparación de N-[2'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida



(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) benzoico

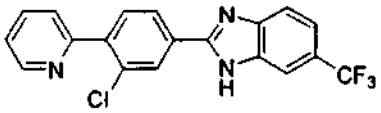
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 3-cloro-4-(3-fluoro-4-metansulfonilaminofenil) benzoico (rendimiento del 54 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 3,06 (s, 3H)
(2) Preparación de N-[2'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir N-[2'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida (rendimiento del 60 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 3,08 (s, 3H)

Ejemplo 124: preparación de N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida



Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 123 para producir N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida (rendimiento del 56 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 3,10 (s, 3H)

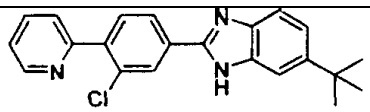
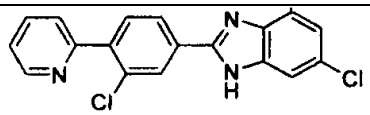
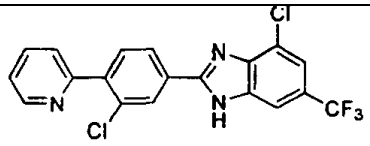
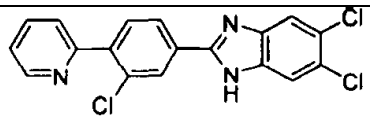
Ejemplo 125: preparación de 2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



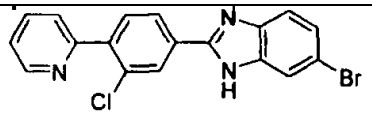
(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-piridin-2-ilbenzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 3-cloro-4-piridin-2-ilbenzoico (rendimiento del 68 %.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,66 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H)
(2) Preparación de 2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 88 %).
RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,67 - 6,62 (m, 1H)

Ejemplos 126 a 130

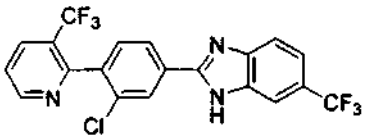
Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 125 para producir los Compuestos 126 a 130.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
126		61	(DMSO-d_6) δ: 7,92 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 0,57 (s, 9H)
127		93	(CD_3OD) δ: 8,69 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 1H)
128		94	(CD_3OD) δ: 8,69 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H)
129		88	(CD_3OD) δ: 8,67 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 4H), 7,50 (dd, 1H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
130		74	(CD_3OD) δ: 8,68 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, 1H)

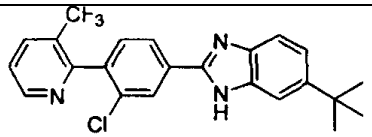
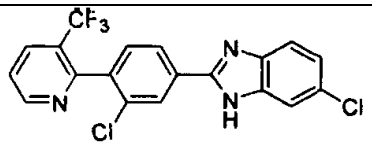
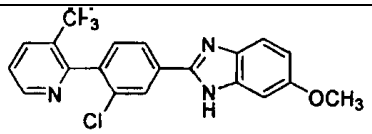
Ejemplo 131: preparación de 2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



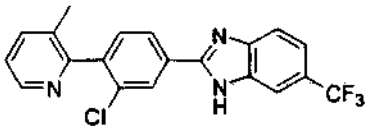
(1) Preparación del ácido 3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 1 para producir el ácido 3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il) benzoico (rendimiento del 76 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 7,98 - 7,91 (m, 3H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, 1H)
(2) Preparación de 2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 89 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,02 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 3H)

Ejemplos 132 a 134

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 131 para producir los Compuestos 132 a 134.

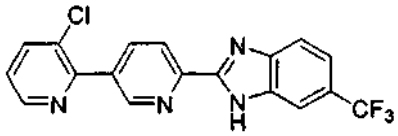
Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
132		87	($CDCl_3$) δ: 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)
133		79	($CDCl_3$) δ: 7,97 - 7,91 (m, 3H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H)
134		86	($CDCl_3$) δ: 7,96 (s, 1H), 7,95 - 7,89 (d, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,80 (s, 3H)

Ejemplo 135: preparación de 2-[3-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 100 para producir 2-[3-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 48 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,01 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 4H), 2,70 (s, 3H)

Ejemplo 136: preparación de 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina



(1) Preparación de 3-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina

A una disolución de 0,5 g (3,6 mmol) de 2,3-dicloropiridina en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y 20 ml de agua destilada se añadieron 2,2 g (21,1 mmol) de Na_2CO_3, 0,41 g (3,0 mmol) de ácido 2-metilpiridin-5-borónico y 50 mg de $Pd(PPh_3)_4$, seguido de una agitación durante 18 horas en una condición de flujo de calor. Después de ser enfriada hasta la temperatura ambiente, la disolución se concentró hasta el 50 % en una condición de vacío. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El concentrado se separó mediante el uso de una cromatografía en columna (disolvente de desarrollo: acetato de etilo / hexano = 1 / 10) para producir 0,56 g de 3-cloro-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina (rendimiento del 80 %).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,91 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 2,65 (s, 3H)

(2) Preparación del ácido 5-(3-cloropiridin-2-il) piridin-2-carboxílico

Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 104 para producir el ácido 5-(3-cloropiridin-2-il) piridin-2-carboxílico (rendimiento del 69 %).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,03 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H)

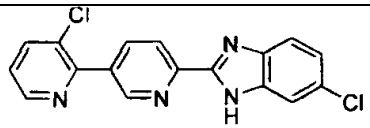
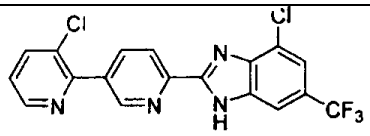
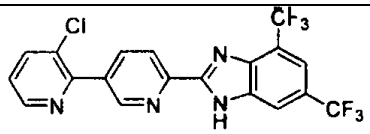
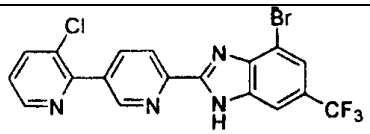
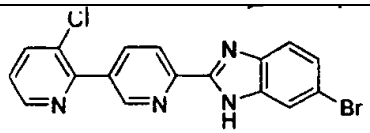
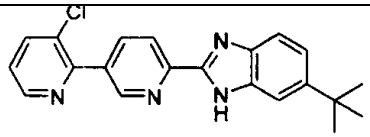
(3) Preparación de 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 92 %).

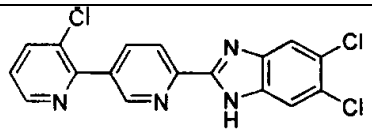
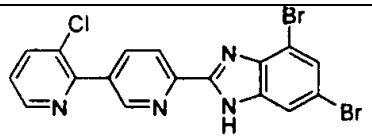
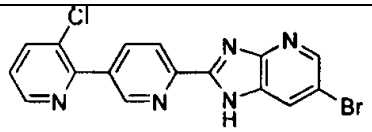
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,04 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H)

Ejemplos 137 a 145

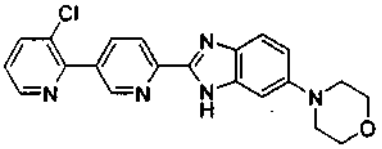
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 136 para producir los Compuestos 137 a 145.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
137		89	($CDCl_3$) δ: 9,03 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H)
138		77	($CDCl_3$) δ: 9,10 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H)
139		69	($CDCl_3$) δ: 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H)
140			($CDCl_3$) δ: 9,06 (s, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H)
141			($CDCl_3$) δ: 9,02 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H)
142			($CDCl_3$) δ: 9,04 (d, 1H), 8,65 (dd, 2H), 8,30 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
143			($CDCl_3$) δ: 9,05 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H)
144			($CDCl_3$) δ: 9,08 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H)
145			($CDCl_3$) δ: 9,02 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H)

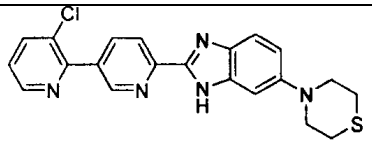
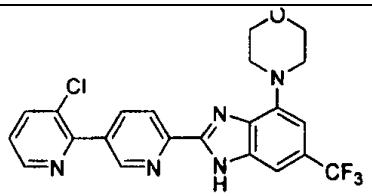
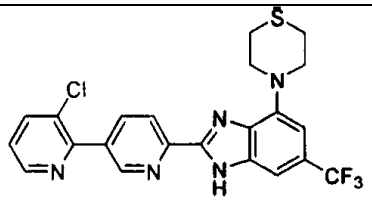
Ejemplo 146: preparación de 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 17 para producir 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,21 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 4H), 3,32 - 3,29 (m, 4H)

Ejemplos 147 a 150

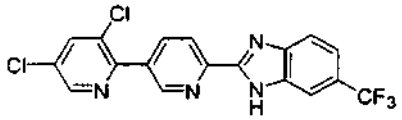
Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 146 para producir los Compuestos 147 a 150.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
147		65	(CD_3OD) δ: 9,19 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 4H), 2,84 - 2,80 (m, 4H)
148		69	(CD_3OD) δ: 9,09 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,05(d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 4H), 3,53 - 3,49 (m, 4H)
149		58	(CD_3OD) δ: 9,08 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,37(dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,86 - 3,82 (m, 4H), 2,96 - 2,92 (m, 4H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
150		72	(CD_3OD) δ: 9,04 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 4H), 2,20 - 2,15 (m, 4H)

Ejemplo 151: preparación de 3,5-dicloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina



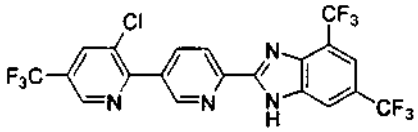
(1) Preparación de 3,5-dicloro-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 136 para producir 3,5-dicloro-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina (rendimiento del 72 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 2,61 (s, 3H)
(2) Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 100 se realizó para producir 3,5-dicloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 65 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H)

Ejemplos 152 a 155

Se realizó el mismo procedimiento de (2) del Ejemplo 151 para producir los Compuestos 152 a 155.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
152		91	($CDCl_3$) δ: 9,02 - 8,98 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 - 8,28 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)
153		92	($CDCl_3$) δ: 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H)
154		78	($CDCl_3$) δ: 9,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,60 (s, 1H)
155		71	RMN-^{1}H (DMSO - d_6) δ: 9,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H)

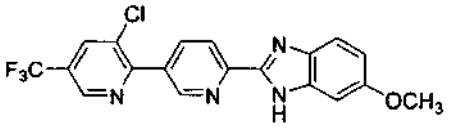
Ejemplo 156: preparación de 6'-(9,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina



(1) Preparación de 3-cloro-5-trifluorometil-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina

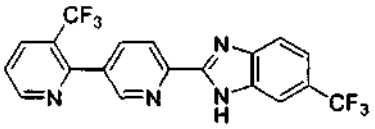
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 136 para producir 3-cloro-5-trifluorometil-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina (rendimiento del 79 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 2,63 (s, 3H)
(2) Preparación del ácido 5-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il) piridin-2-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 104 para producir el ácido 5-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piridin-2-carboxílico (rendimiento del 70 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,05 - 8,95 (m, 2H), 8,42 - 8,38 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 1H)
(3) Preparación de 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-benzoim-idazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 73 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,15 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 157: preparación de 6'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina



Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 156 para producir 6'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 91 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,91 (s, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 3,94 (s, 3H)

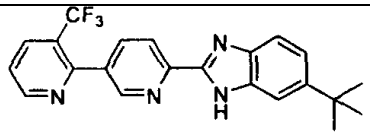
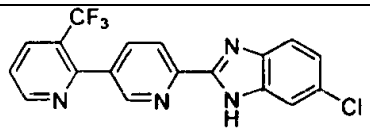
Ejemplo 158: preparación de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina



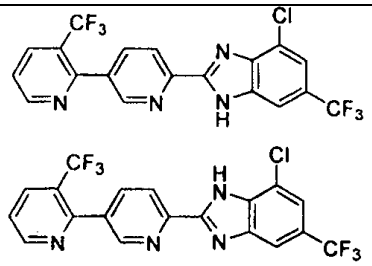
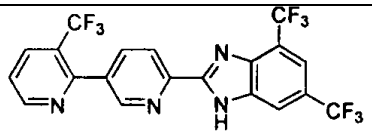
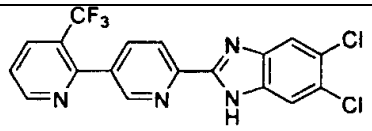
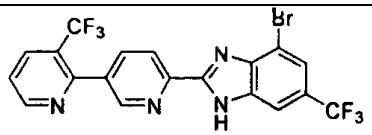
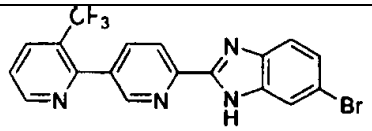
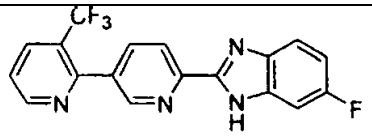
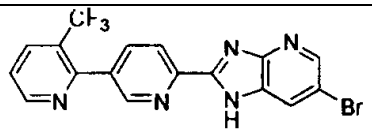
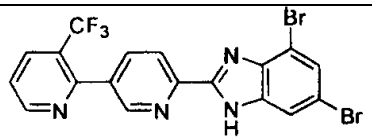
(1) Preparación de 3-trifluorometil-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 136 para producir 3-trifluorometil-2-(6-metilpiridin-3-il) piridina (rendimiento del 82 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,88 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 2,66 (s, 3H)
(2) Preparación del ácido 5-(3-trifluorometilpiridin-2-il) piridin-2-ilcarboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 104 para producir el ácido 5-(3-trifluorometilpiridin-2-il) piridin-2-ilcarboxílico (rendimiento del 75 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 - 8,89 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H)
(3) Preparación de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 94 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,94 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H)

Ejemplos 159 a 168

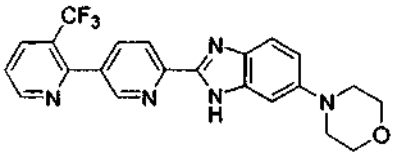
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 158 para producir los Compuestos 159 a 168.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
159		93	($CDCl_3$) δ: 8,91 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,77 - 8,72 (a, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 - 7,65 (a, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 1,39 (s, 9H)
160		88	($CDCl_3$) δ: 8,92 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,65 - 7,56 (a, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
161		73	($CDCl_3$) δ: 8,89 (d, 1,2H), 8,79 (d, 0,8H), 8,62 (d, 0,4H), 8,50 (d, 0,6H), 8,13 (d, 1,0H), 8,07 - 8,01 (m, 1,6H), 7,70 (s, 0,4H), 7,54 - 7,49 (m, 2,0H)
162		75	($CDCl_3$) δ: 8,95 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H)
163		92	(CD_3OD) δ: 8,92 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (dd, 1H)
164		70	(CD_3OD) δ: 8,93 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 2H)
165		66	(CD_3OD) δ: 8,90 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,80 - 7,70 (a, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,65 - 7,55 (a, 1H), 7,41 (dd, 1H)
166		85	(CD_3OD) δ: 8,91 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 2H), 8,09 (dd, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,35 (a, 1H), 7,09 (dd, 1H)
167		52	($CDCl_3$) δ: 9,79 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H)
168		62	(CD_3OD) δ: 8,90 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H)

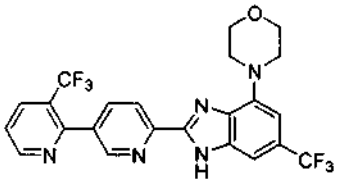
Ejemplo 169: preparación de 6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazo-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 17 para producir 6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazo-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 67 %).

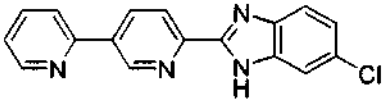
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,90 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,75 - 7,81 (a, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,65 - 7,55 (a, 1H), 7,41 (dd, 1H), 3,88 - 3,92 (m, 4H), 3,32 - 3,29 (m, 4H)

Ejemplo 170: preparación de 6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina



Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 169 para producir 6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 67 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,62 - 8,55 (a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 4H), 3,52 - 3,48 (m, 4H)

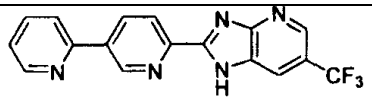
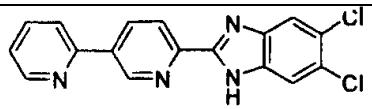
Ejemplo 171: preparación de 6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina



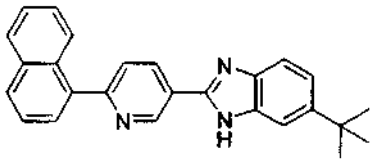
(1) Preparación de 2-(6-metilpiridin-3-il) piridina
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 136 para producir 2-(6-metilpiridin-3-il) piridina (rendimiento del 67 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 9,08 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,62 - 7,45 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 2,64 (s, 3H)
(2) Preparación del ácido 5-(piridin-2-il)piridin-2-carboxílico
Se realizó el mismo procedimiento de (1) del Ejemplo 104 para producir el ácido 5-(piridin-2-il)piridin-2-carboxílico (rendimiento del 77 %).
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,30 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,49 (d, 1H)
(3) Preparación de 6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (rendimiento del 90 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 6H)

Ejemplos 172 y 173

Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 171 para producir los Compuestos 172 y 173.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
172		68	($CDCl_3$) δ: 8,91 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H) 7,61 (d, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 4H)
173		81	(CD_3OD) δ: 9,35 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H)

Ejemplo 174: preparación de 6-*terc*-butil-2-(6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-1H-bencimidazol

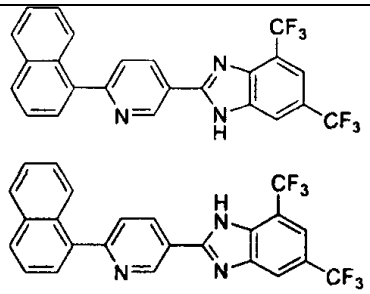
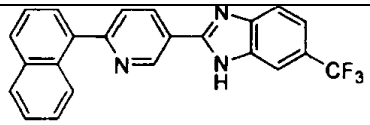
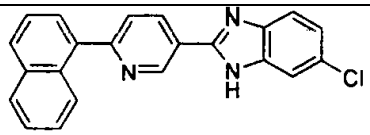


Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 100 para producir 6-*terc*-butil-2-(6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-1H-bencimidazol (rendimiento del 53 %).

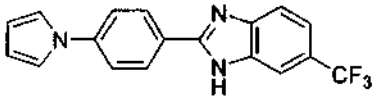
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,40 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 5H), 7,58 - 7,46 (m, 6H), 1,28 (s, 9H)

Ejemplos 175 a 177

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 174 para producir los Compuestos 175 a 177.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
175		80	(CD_3OD) δ: 9,53 (d, 0,8H), 9,19 (d, 0,2H), 8,81 (dd, 0,8H), 8,45 (dd, 0,2H), 8,23 (s, 0,8H), 8,20 (s, 0,2H), 8,04 - 8,00 (m, 3,0H), 7,94 - 7,90 (m, 1,0H), 7,85 (s, 0,8H), 7,82 (s, 0,2H), 7,70 - 7,63 (m, 2,0H), 7,58 - 7,50 (m, 2,0H)
176		89	(CD_3OD) δ: 9,45 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 6H)
177		90	(CD_3OD) δ: 9,41 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 6H), 7,31 (d, 1H)

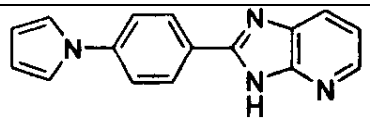
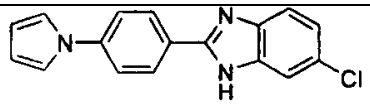
Ejemplo 178: preparación de 2-(4-pirrol-1-ilfenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol



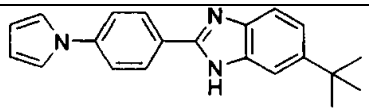
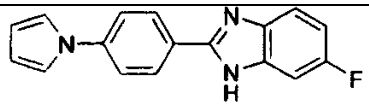
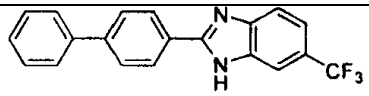
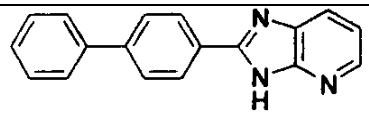
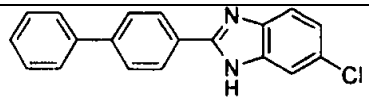
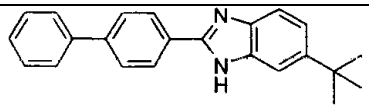
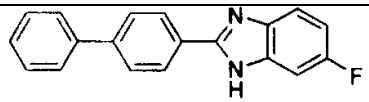
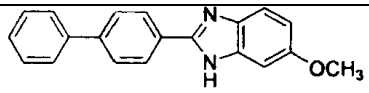
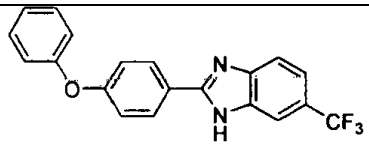
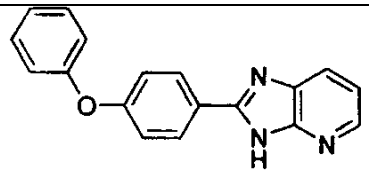
Se realizó el mismo procedimiento de (3) del Ejemplo 1 para producir 2-(4-pirrol-1-ilfenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (rendimiento del 77 %).
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) δ: 8,12 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,15 - 7,14 (m, 2H), 6,40 - 6,38 (m, 2H)

Ejemplos 179 a 200

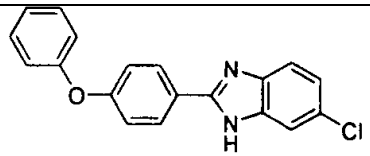
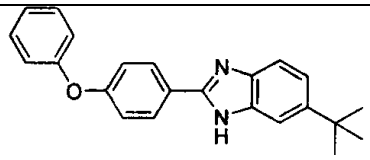
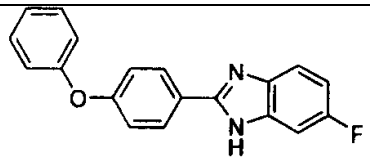
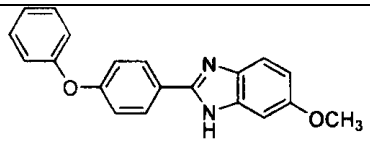
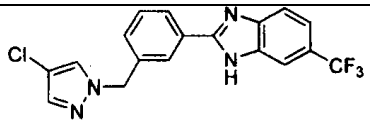
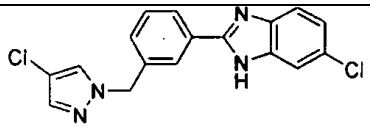
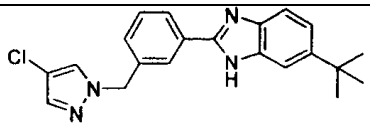
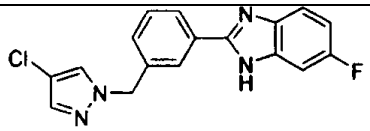
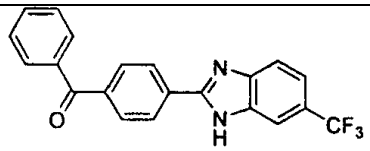
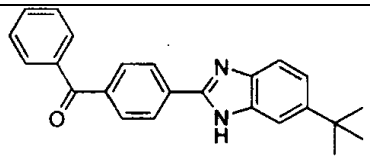
Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 178 para producir los Compuestos 179 a 200.

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
179		48	($CDCl_3$) δ: 8,37 - 8,36 (m, 1H), 8,25 (d, 1H,
			J=8,2 Hz), 8,15 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,30 - 7,28(m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,39 - 6,36(m, 2H)
180		81	($CDCl_3$) δ: 8,09 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,16 - 7,15 (m, 2H), 6,40 - 6,38 (m, 2H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
181		69	($CDCl_3$) δ: 8,10 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,45 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 6,37 - 6,36 (m, 2H), 1,37 (s, 9H)
182		68	($CDCl_3$) δ: 8,08 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,52 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,16 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,40 - 6,37 (m, 2H)
183		92	($CDCl_3$) δ: 8,15 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,49 - 7,39 (m, 3H)
184		69	($CDCl_3$) δ: 8,38 (m, 1H), 8,31 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz),
			7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H)
185		85	($CDCl_3$) δ: 8,11 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,64 - 7,57 (m, 4H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,24 (m, 1H)
186		79	($CDCl_3$) δ: 8,12 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,52 - 7,47 (m, 5H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 1,29 (s, 9H)
187		88	($CDCl_3$) δ: 8,10 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,72 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H)
188		90	($CDCl_3$) δ: 8,10 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H)
189		76	($CDCl_3$) δ: 8,00 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 4H)
190		60	($CDCl_3$) δ: 8,30 (a, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 3H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 4H)

(continuación)

Comp.	Estructuras	Rendimiento	Datos espectrales (RMN-^{1}H)
191		76	($CDCl_3$) δ: 8,00 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,06 - 6,97 (m, 4H)
192		77	($CDCl_3$) δ: 8,02 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,16 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,08 - 7,02 (m, 4H), 1,37 (s, 9H)
193		83	($CDCl_3$) δ: 8,00 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 5H)
194		83	($CDCl_3$) δ: 7,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 5H), 6,89 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 3,83 (s, 3H)
195		72	(CD_3OD) δ: 8,19 - 8,15 (m, 2H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 5,52 (d, 2H)
196		75	(CD_3OD) δ: 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,53 (s, 2H)
197		80	(CD_3OD) δ: 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 1,53 (s, 9H)
198		71	(CD_3OD) δ: 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 5,54 (s, 2H)
199		86	(CD_3OD) δ: 8,39 (d, 2H), 8,10 - 8,06 (m, 3H), 7,94 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 3H)
200		82	(CD_3OD) δ: 8,35 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,71 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 1,54 (s, 9H)

Ejemplo 201: preparación de cloruro de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol

Se disolvieron 500 mg (1,34 mmol) de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol en 10 ml de éster dietílico, seguido de una agitación durante 30 min a una temperatura inferior a cero. Después de una saturación con ácido clorhídrico gaseoso, la disolución se agitó durante una hora adicional a una temperatura inferior a cero. El precipitado blanco así obtenido se filtró y se secó durante 24 horas en una condición de vacío para dar 513 mg de cloruro de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,75 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H)
p. f.: 291 - 293 °C

Ejemplo 202: preparación de cloruro de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 201 para producir 500 mg de cloruro de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,73 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 1,47 (s, 9H)
p. f.: 189 ~ 190 °C

Ejemplo 203: preparación de cloruro de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 201 para producir 510 mg de cloruro de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,68 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,83 - 7,72 (m, 5H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 1,41 (s, 9H)
p. f.: 208 - 214 °C

Ejemplo 204: preparación de cloruro de 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro[2,3'] bipiridina

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 201 para producir 520 mg de cloruro de 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,61 - 8,53 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H)
p. f.: 133 - 135 °C

Ejemplo 205: preparación de cloruro de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se realizó el mismo procedimiento del Ejemplo 201 para producir 495 mg de cloruro de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,00 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H)
p. f.: 234 - 240 °C

Ejemplo 206: preparación de la sal sódica de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol

Una disolución de 100 mg (0,28 mmol) de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol en 2,8 ml de hidróxido de sodio 0,1 N y 0,5 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a vacío para producir 107 mg de la sal sódica de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol en forma de un precipitado de color amarillo pálido.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,60 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).
p. f.: 317 - 324 °C

Ejemplo 207: preparación de sulfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se disolvieron 1,0 g (2,45 mmol) de un compuesto de piridina en 30 ml de acetona y se agitó durante 30 min a una temperatura inferior a cero. A esto se añadió gota a gota una dilución de 0,16 ml (2,94 mmol) de sulfato en 20 ml de acetona durante 10 min. Una agitación durante una hora a una temperatura inferior a cero produjo un precipitado de color blanco que a continuación se secó a vacío para producir 1,22 g de sulfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H)

Ejemplo 208: preparación de fosfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se disolvieron 1,0 g (2,45 mmol) de un compuesto de piridina en 30 ml de acetona y se agitó durante 30 min a una temperatura inferior a cero. A esto se añadió gota a gota una dilución de 0,16 ml (2,94 mmol) de ácido fosfórico en 20 ml de acetona se añadió durante 10 min. Una agitación durante una hora a una temperatura de congelación

produjo un precipitado de color blanco que a continuación se secó a vacío para producir 1,23 g de fosfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 8,92 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,59 (d, 1H)

Ejemplo 209: preparación de metansulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se disolvieron 1,0 g (2,45 mmol) de un compuesto de piridina en 30 ml de éster dietílico y se agitó durante 30 min en una condición glacial. A esto se añadió gota a gota una dilución de 0,19 ml (2,94 mmol) de ácido metansulfónico en 20 ml de éster dietílico durante 10 min. Una agitación durante una hora a una temperatura de congelación produjo un precipitado de color blanco que a continuación se secó a vacío para producir 1,25 g de metansulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,41 - 8,32 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H)

Ejemplo 210: preparación de bencensulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina

Se disolvieron 1,0 g (2,45 mmol) de un compuesto de piridina en 30 ml de éster dietílico y se agitó durante 30 min a una temperatura de congelación. A esto se añadió gota a gota una dilución de 0,85 mg (5,39 mmol) de ácido bencensulfónico en 20 ml de éster dietílico durante 10 min. Una agitación durante una hora a una temperatura de congelación produjo un precipitado de color blanco que a continuación se secó a vacío para producir 1,39 g de bencensulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.
RMN-^{1}H (CD_3OD) δ: 9,07 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 6H), 7,44 - 7,38 (m, 7,5H)

Ejemplo experimental 1: ensayo de actividad inhibidora frente al receptor vaniloide

1) Preparación de los compuestos de prueba

Cada uno de los compuestos sintetizados en los Ejemplos se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 10 mM. Para su uso en el ensayo de la actividad inhibidora frente a la actividad de pinzamiento zonal, las disoluciones se diluyeron hasta una concentración de 1 mM con la misma disolución salina fisiológica que en la disolución de pipeta de la Tabla 1, a continuación.

2) Ensayo de actividad inhibidora frente a la actividad de pinzamiento zonal del VR1

En este experimento se registraron los cambios en la actividad del VR1 en la corriente mediante el uso de una técnica electrofisiológica.

Para su uso en este experimento, se transfectó un ADNc de TRPV1 de rata en una cepa de HEK293 subcultivada con la ayuda de lipofectamina.

Las células HEK293 transfectadas con el gen TRPV1 de rata fueron desprendidas de las placas de cultivo celular con tripsina y distribuidas con una cámara de registro del pinzamiento zonal.

Un cubreobjetos del fondo de la cámara de registro del pinzamiento zonal se trató durante 15 min o más con una disolución de poli-L-lisina al 50 %, de forma que las células HEK se adhirieran fácilmente al mismo. Las membranas celulares se rompieron a temperatura ambiente (~ 25 °C) a partir de células HEK elegidas aleatoriamente para realizar una técnica de pinzamiento zonal de dentro hacia fuera. Se suministró capsaicina 10 μM a la cámara (lado citoplasmático) para activar la corriente de capsaicina a través del VR1. Cuando la corriente de capsaicina alcanzó una etapa estable, se añadió cada compuesto junto con capsaicina 10 μM para registrar la actividad inhibidora de los compuestos con respecto a la corriente. La inhibición se expresó en forma de porcentaje. Debido a que la corriente de capsaicina mostró una rápida desaceleración en presencia de iones de calcio a través de la membrana, se usaron las disoluciones experimentales que comprenden las composiciones iónicas de la Tabla 1 para evitar la desaceleración y registrar la actividad inhibidora de los compuestos eficaces.

TABLA 1. Composición de la disolución experimental para los registros de la corriente de capsaicina

(en mM)	Disolución de pipeta	Disolución de baño
NaCl	140	140
HEPES	10	10
EGTA	0	2
pH 7,3 ajustado con	NMG	NMG

La corriente detectada se amplificó mediante el uso de un convertidor Digidata 1200B A/D y un amplificador Axopatch 1D (Axon instruments Inc.), y los datos fueron registrados y analizados con la ayuda de un ordenador. La actividad inhibidora de cada compuesto se expresó como un porcentaje relativo a la corriente de capsaicina inmediatamente después de la administración de cada compuesto.

TABLA 2. Ensayo de la actividad inhibidora de los compuestos de prueba frente a la actividad del VR1

Compuestos	% de inhibición (1 μM)	Compuestos	% de inhibición (1 μM)
1	100	116	30
2	45	117	80
3	100	118	93
5	10	121	76
6	94	126	87
8	41	138	73
10	80	139	89
29	50	151	84
30	96	158	69
31	66	161	58
32	78	162	99
33	10	178	20
34	16	179	100
67	80	181	40
70	45	183	17
104	86	189	90
105	78	191	60
107	97	193	50
115	71	194	30

Ejemplo experimental 2: flujo de entrada de calcio del receptor vaniloide

Se realizaron experimentos del flujo de entrada de calcio para medir la actividad de los compuestos como antagonistas.

1) Cultivo celular

La cepa celular hVR1-HEK293 es la célula de riñón embrionario humano (HEK) 293 Tet-on transfectada con un gen del vaniloide 1 humano (pTRE2hyg-hVR1, 7,8 kb), que es capaz de controlar la expresión del VR1 de acuerdo con la administración de desoxiciclina, un análogo derivado de la tetraciclina. En un medio complementado con desoxiciclina dos días antes de los experimentos de flujo de entrada de calcio, la cepa celular se cultivó para inducir la expresión del VR1. Después de dejarla crecer hasta una confluencia de aproximadamente del 80 % en matraces T75, la hVR1-HEK293 fue desprendida del matraz mediante el uso de tripsina. Las células recogidas mediante centrifugación se suspendieron en un medio complementado con 1 μg/ml de desoxiciclina y diluido hasta una densidad de 2 - 4 x 10^5 células/ml, tras lo cual se añadió una alícuota de 100 μl de la suspensión celular a cada pocillo de placas negras de 96 pocillos. Antes de medir el flujo de entrada de calcio, las células se incubaron durante dos días a 37 °C en una estufa de incubación con un 5 % de CO_2.

2) Preparación de las muestras de compuesto

Para su uso en los experimentos de flujo de entrada de calcio, cada compuesto se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO).

3) Medición del flujo de entrada de calcio

Para medir el flujo de entrada de calcio intracelular, las células se incubaron a 37 °C durante 90 min en un medio que contiene el indicador de calcio Fluo-3/AM, de forma que se permita que el pigmento fluorescente penetre en las células. Después las células se lavaron tres veces con D-PBS (disolución salina de Dulbecco tamponada con fosfato) que contiene HEPES 10 mM para eliminar el pigmento fluorescente que permanecía en el exterior. Se añadió una alícuota de 193 μl de D-PBS a cada pocillo, seguido de la adición de varias concentraciones de los compuestos a los mismos. Con objeto de medir la actividad antagonista de los compuestos, se indujo un flujo de entrada de calcio mediante un tratamiento con capsaicina 1 μM. Se midió el efecto inhibidor de cada compuesto sobre el flujo de entrada de calcio intracelular inducido por la capsaicina 1 μM para cada compuesto mediante el uso de un analizador fluorescente, y los datos así obtenidos se analizaron sobre la base de la ecuación de Hill.

4) Resultados de la medición

TABLA 3: actividad inhibidora de los compuestos frente al flujo de entrada de calcio

Compuesto	Actividad inhibidora CI_{50} (nM)	Compuesto	Actividad inhibidora CI_{50} (nM)
1	130	82	263
2	8570	97	644
3	61	104	31
5	6038	105	24
6	11	106	275
8	31	107	17
10	114	113	363
12	70	117	525
13	289	118	313
14	168	126	105
25	100	129	3963
29	4	130	436
30	23	136	952
31	8	137	569
32	13	138	16
33	10	139	38
34	26	140	66
35	39	141	2402
36	94	151	97
37	75	158	14
38	454	159	3946
39	19	160	258
47	82	161	23
48	160	162	14

(continuación)

Compuesto	Actividad inhibidora CI50 (nM)	Compuesto	Actividad inhibidora CI50 (nM)
49	284	163	15
50	292	164	9
51	246	165	28
52	1404	166	3901
53	145	173	46
56	22	174	282
58	145	176	229
59	296	177	151
60	150	181	221
67	122	195	1405

Ejemplo experimental 3: ensayo del efecto analgésico

Se realizó una prueba de contorsión inducida por PBQ en ratones para ensayar el efecto analgésico de los nuevos compuestos. Se trataron ratones ICR macho de cinco semanas de edad con PBQ (fenil-p-quinona, al 0,02 %). Se usó una suspensión de 20 mg de material de prueba en 10 ml de disolución salina fisiológica por kg de peso de ratón. Los materiales de prueba, junto con un portador, se administraron por vía oral una hora antes de la inyección intraperitoneal de la PBQ a una dosis de 10 ml por kg de peso. A partir de los 5 min después de la inyección, se midió individualmente el número de contorsiones de los ratones de cada grupo de prueba a unos intervalos regulares de 10 min. Los efectos analgésicos de los compuestos de prueba se expresaron como el porcentaje en la disminución del número de contorsiones en comparación con un control.

[% de inhibición = (control al que sólo se le ha administrado portador - grupo al que se le ha administrado un material de prueba) / control al que sólo se le ha administrado portador X 100]

TABLA 4. Efectos analgésicos de los compuestos de prueba

Compuesto	% de inhibición	Compuesto	% de inhibición
1	33	105	50
3	58	107	46
6	33	138	22
12	35	139	26
25	23	158	53
29	41	162	28
31	35	163	41
33	31	164	53
36	70	165	60
37	50	167	55
67	23	169	57

Prueba experimental 4: prueba de toxicidad

Se ensayó la toxicidad aguda oral de los nuevos compuestos en ratones.

A cuatro grupos de 10 ratones macho de la raza ICR se les administraron por vía oral los compuestos de la presente invención, 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol (1), 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol (3), N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida (29), 4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol (36), 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol (105), 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina (158), 6-bromo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol (165) y 6'-(6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina (169) a unas dosis de cero mg/kg para el control, y de 125, 250 y 500 mg/kg para los grupos de prueba, y se realizaron observaciones sobre la muerte, los síntomas clínicos y los cambios de peso, y el diagnóstico microscópico de las animales durante 14 días.

Ninguno de los ratones a los que se les administraron los compuestos de interés murió ni difirió del control con respecto a los síntomas clínicos, los cambios de peso y el diagnóstico microscópico, lo que indicaba que los compuestos de la presente invención son seguros.

Aplicabilidad industrial

Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento del dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesiones nerviosas, neuropatía diabética, enfermedades neurológicas, neurodermatitis, apoplejías, hipersensibilidad vesical, síndrome del intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gastroduodenales, enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedades inflamatorias.

Aunque las formas de realización preferidas de la presente invención se han desvelado con propósitos ilustrativos, los expertos en la técnica apreciarán que son posibles varias modificaciones, adiciones y sustituciones sin desviarse del alcance de la invención desvelada en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de entre el grupo que consiste en

2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-fluoro-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6,7-dimetil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-5,6-dicloro-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-cloropiridin-2-il)fenil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-4-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
{2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-4-il} dietilamina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-morfolin-4-il-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-pirrolidin-1-il-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-terc-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4,6-bistrifluorometil-2-[4-(3-trifluorometil piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
5,6-dicloro-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-morfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-tiomorfolin-4-il-2-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
dietil-{2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-3H-benzoimidazo-5-il} amina,
4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
6-((trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4-cloro-6-(trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4,6-bis(trifluorometil)-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
4,6-dibromo-2-(4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(6-cloro-5-metilpiridacin-3-il)fenil]-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(4-(4-(trifluoro-metil)pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
4,6-dibromo-2-[4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
2-((4-(6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il)fenil)piridin-3-carbonitrilo,
2-((4-(6-(*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)fenil)piridin-3-carbonitrilo,

6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3']bipiridil-3-carbonitrilo,
2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-[4-(3-cloropiracin-2-il)fenil]-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)-2-fluorofenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
N-[3,3'-difluoro-4'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)bifenil-4-il] metansulfonamida,
2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
5-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
7-cloro-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-1H-bencimidazol,
2-((2-fluoro-4-piridin-2-il)fenil-4,6-bistrifluoro-metil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-cloro-5-trifluoro-metilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
N-[4'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[3'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[2-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
2-((2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-((2-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-*terc*-butil-2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
2-[4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
N-{4-[4-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)naftalen-1-il]-2-fluorofenil} metansulfonamida,
6-trifluorometil-2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-1H-bencimidazol,
2-((4-piridin-2-ilnaftalen-1-il)-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3,5-dicloropiridin-2-il)fenil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-5-metoxi-1H-bencimidazol,

N-[2'-cloro-4'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
N-[4'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-il] metansulfonamida,
2-((3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-1H-bencimidazol,
4-cloro-2-(3-cloro-4-piridin-2-ilfenil)-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
5,6-dicloro-2-(3-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(3-cloro-4-(piridin-2-il)fenil)-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-cloro-4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-[3-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
4-bromo-2-(5-(3-cloropiridin-2-il)piridin-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(5-(3-cloropiridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(6-tiomorfolin-4-il-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-tiomorfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3-cloro-6'-(4-pirrolidin-1-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3,5-dicloro-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
3,5-dicloro-6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3,5-dicloro-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro-5-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(5-trifluorometil-7-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
4-bromo-6-(trifluorometil)-2-(5-(3-(trifluoro-metil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-bromo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-3-trifluorometil[2,3'] bipiridina,
6'-(4,6-dibromo-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazo-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(4-morfolin-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-trifluorometil-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
6'-(6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-b] piridina-2-il)-[2,3'] bipiridina,
5,6-dicloro-2-(5-(piridin-2-il)piridin-2-il)-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-1H-bencimidazol,
2-((6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((6-naftalen-1-ilpiridin-3-il)-5,7-bistrifluorometil-1H-bencimidazol,
6-((trifluorometil)-2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-il)-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-il)-1H-bencimidazol,
2-((4-pirrol-1-ilfenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-((4-pirrol-1-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b] piridina, 6-cloro-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol,
6-terc-butil-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-pirrol-1-ilfenil]-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
2-bifenil-4-il-6-cloro-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-terc-butil-1H-bencimidazol,
2-bifenil-4-il-6-fluoro-1H-bencimidazol,

2-bifenil-4-il-6-metoxi-1H-bencimidazol,
2-((4-fenoxifenil-6-trifluorometil)-1H-bencimidazol,
2-((4-fenoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b] piridina,
6-cloro-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
6-fluoro-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
6-metoxi-2-(4-fenoxifenil)-1H-bencimidazol,
2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
6-cloro-2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol,
6-*terc*-butil-2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol,
2-[3-(4-cloropirazol-1-ilmetil)fenil]-6-fluoro-1H-bencimidazol,
fenil-[4-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)fenil] metanona,
[4-((6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)fenil] fenilmetanona,
cloruro de 2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-6-trifluorometil-1H-bencimidazol,
cloruro de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
cloruro de 6-*terc*-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)naftalen-1-il]-1H-bencimidazol,
cloruro de 6'-(4,6-bistrifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-3-cloro[2,3'] bipiridina,
cloruro de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
sal sódica de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloropiridin-2-il)fenil]-1H-bencimidazol,
sulfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
fosfato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
metansulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina,
y bencensulfonato de 3-trifluorometil-6'-(6-trifluorometil-1H-bencimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridina.

2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y el tratamiento del dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesiones nerviosas, neuropatía diabética, enfermedades neurológicas, neurodermatitis, apoplejías, hipersensibilidad vesical, síndrome del intestino irritable, trastornos respiratorios tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gastroduodenales, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias, y combinaciones de los mismos.