

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 971**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/06** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 07794109 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2051967**

54 Título: **Derivados de bencimidazol útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor vaniloide TRPV1**

30 Prioridad:

**11.08.2006 US 837249 P**

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

**16.04.2015**

73 Titular/es:

**NEOMED INSTITUTE (100.0%)  
7171 Rue Frederick-Banting  
Montréal QC H4S 1Z9, CA**

72 Inventor/es:

**BROWN, WILLIAM;  
JOHNSTONE, SHAWN y  
LABRECQUE, DENIS**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 533 971 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 útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor vaniloide TRPV1

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a la utilización de dichos compuestos en terapia. La presente invención se refiere, además, a procedimientos para la preparación de dichos compuestos y a nuevos intermedios utilizados en la preparación de los mismos.
- 10 La sensación de dolor en mamíferos se debe a la activación de los terminales periféricos de una población especializada de neuronas sensoriales conocidas como nocirreceptores. La capsaicina, el ingrediente activo en las guindillas, produce la activación sostenida de los nocirreceptores y también produce una sensación de dolor dependiente de la dosis en seres humanos. La clonación del receptor vaniloide 1 (VR1 o TRPV1) demostró que VR1 es la diana molecular para capsaicina y sus análogos. (Caterina, M.J., Schumacher, M.A., y otros Nature (1997) v. 389 p 816-824). Estudios funcionales que utilizan VR1 indican que éste es también activado por calor nocivo, acidificación tisular y otros mediadores inflamatorios (Tominaga, M., Caterina, M. J. y otros Neuron (1998) v. 21, p. 531-543). La expresión de VR1 también está regulada después de daño a los nervios periféricos del tipo que causa dolor neuropático. Estas propiedades de VR1 lo convierten en una diana muy relevante para el dolor y para enfermedades que implican inflamación. Aunque los agonistas del receptor VR1 pueden actuar como analgésicos a través de la destrucción del nocirreceptor, la utilización de agonistas, tales como capsaicina y sus análogos, está limitada debido a su carácter picante, neurotoxicidad e inducción de hipotermia. En su lugar, los agentes que bloquean la actividad de VR1 deben demostrar ser más útiles. Los antagonistas conservarían las propiedades analgésicas, pero evitarían los efectos secundarios de carácter picante y neurotoxicidad.
- 25 Se cree que los compuestos con actividad inhibitoria de VR1 son de utilización potencial para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tales como dolor, especialmente el de origen inflamatorio o traumático tales como artritis, isquemia, cáncer, fibromialgia, dolor de la zona lumbar y dolor postoperatorio (Walker y otros J Pharmacol Exp Ther. (2003) enero; 304(1): 56-62). Además de estos, dolores viscerales tales como dolor pélvico crónico, cistitis, síndrome del colon irritable (SCI), pancreatitis y similares, así como dolor neuropático tal como ciática, neuropatía diabética, neuropatía por VIH, esclerosis múltiple, y similares (Walker y otros *ibid*, Rashid y otros J Pharmacol Exp Ther. marzo (2003); 304(3): 940-8), son estados de dolor potenciales que podrían ser tratados con inhibición de VR1. También se cree que estos compuestos son potencialmente útiles para trastornos inflamatorios como asma, tos, y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Hwang y Oh, Curr Opin Pharmacol junio (2002); 2(3): 235-42). Los compuestos con actividad bloqueante de VR1 también son útiles para picor y enfermedades cutáneas como psoriasis y para enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), emesis, cáncer, incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva (Yiangou y otros BJU Int junio (2001); 87(9): 774-9, Szallasi Am J Clin Pathol (2002) 118: 110-21). Los inhibidores de VR1 también tienen utilización potencial para el tratamiento y/o la profilaxis de los efectos de exposición a activadores de VR1 como capsaicina o gas lacrimógeno, ácidos o calor (Szallasi *ibid*).
- 40 Una utilización potencial adicional se refiere al tratamiento de tolerancia a activadores de VR1.
- Los inhibidores de VR1 también pueden ser útiles en el tratamiento de cistitis intersticial y dolor relacionado con cistitis intersticial.
- 45 El documento WO2004/100865 da a conocer compuestos que muestran actividad inhibitoria en el receptor vaniloide 1 (VR1).

## DEFINICIONES:

- 50 Si se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

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

- 55 El término "alquilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que comprenden de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término "alquilenilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalentes que comprenden de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirven para unir dos estructuras entre sí.

- 60 El término "alqueno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene, como mínimo, un doble enlace carbono-carbono y que comprende, como mínimo, 2 y hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

- 65 El término "alquino" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene, como mínimo, un triple enlace carbono-carbono y que comprende, como mínimo,

2 y hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

El término “amina” o “amino” se refiere a radicales de la fórmula general -NRR', en la que R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un radical hidrocarbilo.

5 El término “aromático” se refiere a radicales hidrocarbilo que tienen uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados) y que comprenden de 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono.

10 El término “arilo” utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo,  $4n + 2$  electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en el que el radical está ubicado en un carbono del anillo aromático.

15 El término “cicloalquilo”, utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente que comprende, como mínimo, de 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

20 El término “heterocicloalquilo” se refiere a un cicloalquilo saturado o insaturado en el que, como mínimo, un carbono del anillo (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) son sustituidos independientemente por, como mínimo, un heteroátomo seleccionado entre O y N. Dichos cicloalquilos incluyen, aunque sin limitación, grupos tales como morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a radicales flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término “heterociclo” o “heterocíclico” o “fracción heterocíclica” se refiere a radicales monovalentes y divalentes que contienen un anillo que tienen uno o más heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo y que comprenden, como mínimo, 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en los anillos, preferentemente, anillos de 5 y 6 miembros. Las fracciones heterocíclicas pueden ser saturadas o insaturadas, conteniendo uno o más dobles enlaces, y las fracciones heterocíclicas pueden contener más de un anillo.

El término “heteroarilo” se refiere a radicales monovalentes y divalentes heterocíclicos que tienen carácter aromático.

35 Las fracciones heterocíclicas incluyen por ejemplo fracciones monocíclicas tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, dioxolano, sulfolan 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofuran tetrahidrofurano, tiofano, tiofeno, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno. Además, las fracciones heterocíclicas incluyen anillos de heteroarilo tales como: piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4 oxadiazolilo. Adicionalmente, las fracciones heterocíclicas abarcan fracciones policíclicas tales como: indol, indolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, coumarina, dihydrocoumarina, benzofurano, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirrolizidina, y quinolizidina.

50 Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, las fracciones heterocíclicas incluyen fracciones heterocíclicas policíclicas en las que la fusión del anillo entre dos o más anillos comprende más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de dichos heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

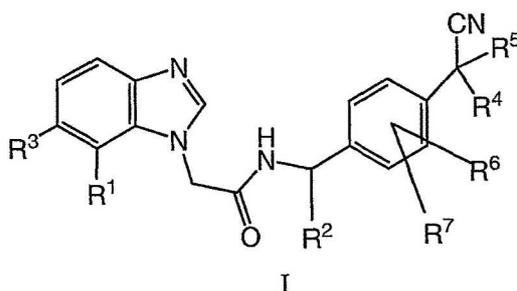
55 El término “hidrocarbilo” se refiere a cualquier estructura que comprende solamente carbono y átomos de hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

El término “mamífero” incluye cualquiera de diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mamíferos, incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos, caracterizados generalmente por una cubierta de pelo sobre la piel.

60 El término “paciente” se refiere a uno que recibe atención, cuidado, o tratamiento médico.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I:



en la que:

$R^1$  se selecciona entre CN, halógeno,  $C(=O)CH_3$ ;

5  $R^2$  se selecciona entre metilo o H;

$R^3$  se selecciona entre H, o halógeno;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan, cada uno independientemente, entre metilo o etilo o  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, halógeno, metilo o etilo;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que el compuesto de fórmula I no es

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

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

15 (+)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 (+)-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;

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

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

30 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  se selecciona independientemente entre cloro o flúor.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  se selecciona entre cloro o flúor.

35 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  se selecciona independientemente entre cloro o flúor, y  $R^3$  se selecciona entre cloro o flúor.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

40 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  se selecciona independientemente entre cloro o flúor, y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

45 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  se selecciona entre cloro o flúor y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

50 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  se selecciona independientemente entre cloro o flúor,  $R^3$  se selecciona entre cloro o flúor, y  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

55 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^4$  y  $R^5$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

5 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

10 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

15 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre flúor o cloro.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

20 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

25 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

30 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

35 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo o etilo y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

40 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo o etilo, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

45 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo o etilo, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

50 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo o etilo, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

55 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

60 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

65 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor, R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, H.

Una realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre:

- (S)(-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;  
 (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 5 (-)-*N*{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-*N*{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;  
 (-)-2-((7-Acetil-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;  
 10 (S)(-)-2-(7-Acetil-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;  
 (-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil}etil}acetamida;  
 (-) 2-((7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;  
 15 (-)-2-((7-Cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (-)-2-((7-Cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (-) *N*{1-[4-(4-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 20 (-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-*N*{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-*N*{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((6,7-Difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 25 (S)(-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la presente invención es un compuesto seleccionado entre:

- 30 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 35 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida;  
 40 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Acetil-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida;  
 45 (+,-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida;  
 (+,-) 2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (+,-) 2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (+,-) *N*{1-[4-(4-cianotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
*N*{4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida  
 50 2-((7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil}etil}acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida  
 (+,-)-*N*{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-*N*{1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 55 (+,-)-2-(7,6-Difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida;  
 2-((6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil}etil}acetamida;

o sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

Una realización de la presente invención es un compuesto según la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo crónico en un mamífero.

5 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de osteoartritis.

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

10 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de dolor pélvico.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de neuropatía periférica (principalmente neuropatía postherpética, NPH).

15 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE),

20 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de síndrome del colon irritable (SCI).

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

25 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

30 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

35 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

40 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

45 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

50 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de trastornos de dolor nociceptivo crónico que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

55 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de osteoartritis que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

60 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de osteoartritis que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

65 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de osteoartritis que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

5 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

10 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

15 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

20 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

25 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de tendinitis crónica que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

30 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de dolor pélvico que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

35 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de dolor pélvico que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

40 Una realización de la presente invención es un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de dolor pélvico que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

45 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de neuropatía periférica (principalmente NPH) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

50 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de neuropatía periférica (principalmente NPH) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

55 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de neuropatía periférica (principalmente NPH) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-*N*{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

60 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

65 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de enfermedad

por reflujo gastroesofágico (ERGE) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

5 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de Síndrome del Colon Irritable (SCI) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

10 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de Síndrome del Colon Irritable (SCI) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

15 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de síndrome del colon irritable (SCI) que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

20 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

25 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

30 La presente invención describe un compuesto para utilización en un procedimiento de tratamiento de vejiga hiperactiva que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto (S)(-)-N-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

35 Una realización de la presente invención consiste en una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

45 Las características y ventajas de la presente invención pueden ser comprendidas más fácilmente por los expertos en la materia tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la presente invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente y se describen a continuación en el contexto de realizaciones independientes, también pueden combinarse para formar una única realización. A la inversa, diversas características de la presente invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden combinarse para formar sub-combinaciones de la misma.

50 Algunos compuestos de la presente invención tienen un centro quiral. Dichas formas pueden fraccionarse mediante cromatografía quiral y los compuestos fraccionados, que son dextrógiros, tienen mayor actividad antagonista que los levógiros. Aunque sin desear quedar vinculados a ninguna teoría, actualmente se cree que los isómeros (+) son los enantiómeros (R) y los isómeros (-) son los enantiómeros (S). Por lo tanto, aunque los compuestos dextrógiros, (D) o (+) o (R), y levógiros, (L) o (-) o (S), son compuestos de la presente invención, son compuestos particulares de la presente invención los compuestos (S) o (-), levógiros.

60 El signo de rotación reivindicado se observa para la longitud de onda de sodio medida a 22°C de manera estándar en disolventes y concentraciones donde no se sospecha que se produzcan asociaciones intermoleculares.

65 Recientemente se confirmó que el (-)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo quiral, obtenido por fraccionamiento de la mezcla racémica correspondiente, era de configuración (S). También se confirmó que esta amina (-) es el material de partida quiral que conduce a los compuestos finales activos (-) reivindicados en la solicitud. Dado que no se observó que se produjera ninguna inversión del centro estereogénico quiral de amina en la reacción de acoplamiento, se ha deducido que la configuración de los compuestos finales activos (-) (obtenidos con esta amina quiral particular) es también de configuración (S).

Para compuestos activos (-) finales quirales preparados utilizando aminas bencílicas diferentes aunque similares descritas anteriormente, se sospecha claramente que el centro quiral es de la misma configuración (S), sin embargo, podría haber excepciones a esta afirmación general.

Se realizaron análisis para verificar la estructura quiral de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo. Los resultados de análisis infrarrojos de dicroísmo circular vibracional (VCD, por sus siglas en inglés) combinados con mecánica molecular y cálculos de la teoría del funcional de densidad de espectros de VCD predichos fueron coherentes con las configuraciones propuestas.

Los compuestos particulares descritos en el presente documento ilustran, aunque no limitan, la presente invención, otros compuestos dentro del ámbito de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras considerar los procesos, procedimientos y compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento son útiles en forma de base libre, pero también pueden darse a conocer en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y/o en forma de un hidrato farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula I, incluye aquellas derivadas de ácidos minerales tales como por ejemplo: ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso. Una sal farmacéuticamente aceptable también se puede conseguir con ácidos orgánicos, incluyendo monocarboxilatos y dicarboxilatos alifáticos y ácidos aromáticos.

Otras sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, sulfato, piro sulfato, bisulfato, bisulfito, nitrato y fosfato.

Pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse empleando procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de compuestos conocidos o intermedios preparados fácilmente.

En el presente documento se dan a conocer procedimientos sintéticos para la preparación de compuestos precursores o utilización en la puesta en práctica de aspectos de la presente invención.

Los expertos en la materia apreciarán que ciertos compuestos de la presente invención contienen, por ejemplo, carbono sustituido de forma asimétrica y, por consiguiente, pueden existir y aislarse en, formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo, por lo tanto debe entenderse que la presente invención abarca formas racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, formas que poseen propiedades útiles en el tratamiento de los trastornos descritos a continuación. La preparación de formas ópticamente activas es bien conocida en la técnica (por ejemplo mediante resolución de formas racémicas mediante técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

Los compuestos de fórmula I son antagonistas de VR1. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden utilizarse en un procedimiento para el tratamiento de dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor nociceptivo agudo, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico. El tratamiento de dichos trastornos comprende administrar a un animal de sangre caliente, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Se da a conocer, además, la utilización de un compuesto de fórmula I para el tratamiento de osteoartritis, tendinitis crónica, dolor pélvico y neuropatía periférica (principalmente NPH), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome del colon irritable (SCI), y vejiga hiperactiva.

Se da a conocer, además, la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tal como dolor en un animal de sangre caliente, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que padece dicho trastorno.

La presente invención da a conocer, además, una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente que comprende administrar a un animal de sangre caliente que tiene dicho trastorno una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Como mínimo un compuesto descrito en el presente documento demuestra actividad antagonista de VR1 en un ensayo descrito en el presente documento, mejor de aproximadamente 1  $\mu$ M. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención seleccionados son antagonistas activos con actividad de menos de aproximadamente 100 nM.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse o suministrarse en una forma adecuada para utilización oral, por ejemplo en un comprimido, gragea, cápsula dura y blanda, solución acuosa, solución oleosa, emulsión, y suspensión. Los compuestos también pueden proporcionarse para administración tópica, por ejemplo, como una crema, pomada, gel, pulverización, o soluciones acuosas, soluciones oleosas, emulsiones o suspensiones. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden proporcionarse en una forma adecuada para administración nasal por ejemplo, como una pulverización nasal, gotas nasales o polvo seco. Las composiciones también pueden administrarse a la vagina o el recto en forma de un supositorio. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo mediante inyección o infusión intravenosa, intravascular, subcutánea, o intramuscular. Los compuestos pueden administrarse mediante insuflado (por ejemplo como polvo finamente dividido). Los compuestos también pueden administrarse por vía transdérmica o por vía sublingual.

20 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por consiguiente, mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a utilización oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

25 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la vía de administración específica. El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I, variará naturalmente según la naturaleza y gravedad del estado, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien conocidos. Son conocidos diversos ensayos y pruebas *in vivo* para determinar la utilidad de los compuestos en los trastornos indicados anteriormente y específicamente como antagonistas de receptores VR1.

30 Un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I es administrado de forma concurrente, simultánea, secuencial o independiente con otro compuesto o compuestos seleccionados entre los siguientes:

35 (i) terapias para dolor neuropático que incluyen, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregabina y equivalentes que incluyen, aunque sin limitación, una sal farmacéuticamente aceptable y un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

40 (ii) terapias para dolor nociceptivo que incluyen, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes que incluyen, aunque sin limitación, una sal farmacéuticamente aceptable y un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

45 (iii) terapias para incontinencia urinaria que incluyen, por ejemplo, darifenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverino, robalzotan, solifenacina, tispium, tolterodina y equivalentes que incluyen, aunque sin limitación, una sal farmacéuticamente aceptable y un isómero o isómeros y un metabolito o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos.

50 Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención en el intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo en intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de publicación.

### 55 **Procedimientos de preparación**

Otro aspecto de la presente invención da a conocer procedimientos para preparar compuestos de fórmula I o sales, solvatos o sales solvatadas de los mismos.

60 En toda la siguiente descripción de dichos procedimientos debe entenderse que, donde sea apropiado, grupos protectores adecuados se añadirán a, y posteriormente se retirarán de, los diversos reactantes e intermedios de una manera que será entendida fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para utilizar dichos grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en el documento "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York, (1999). Referencias y descripciones de otras reacciones adecuadas se describen en libros de texto de química orgánica, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", Marzo, 4ª ed. McGraw Hill (1992) u

“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). Para ejemplos representativos de química heterocíclica véase, por ejemplo, “Heterocyclic Chemistry”, J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, 3ª ed. Chapman y Hall (1995), p. 189-224 y “Heterocyclic Chemistry”, T. L. Gilchrist, 2ª ed. Longman Scientific and Technical (1992), p. 248-282.

- 5 Las expresiones “temperatura del recinto” y “temperatura ambiente” significarán, a menos que se especifique otra cosa, una temperatura entre 16 y 25°C.

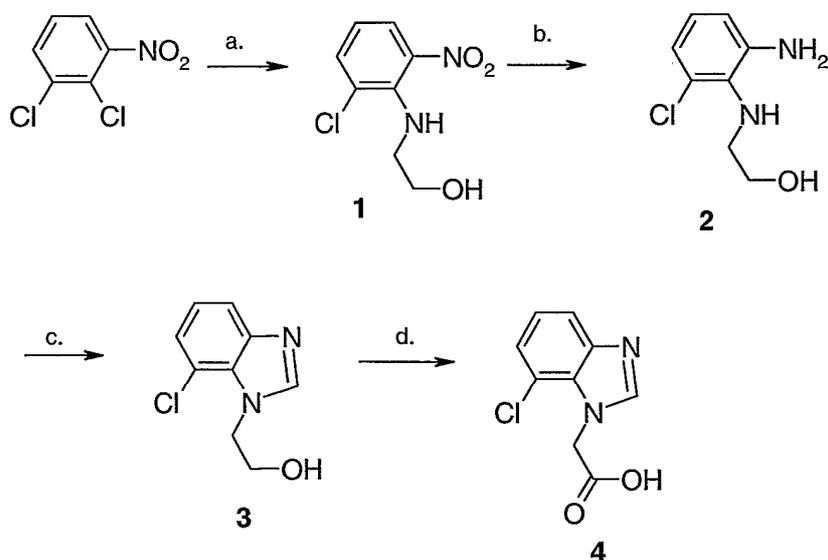
#### Abreviaturas

- 10 DCE dicloroetano  
DCM diclorometano  
DMAP N,N-dimetilaminopiridina  
EDC clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- 15 HPLC cromatografía líquida de alta resolución  
KHMDs hexametildisilazano potásico  
LC cromatografía líquida  
tiempo ret. Tiempo de retención  
TFA ácido trifluoroacético
- 20 THF tetrahidrofurano  
DMF dimetilformamida  
TMEDA tetrametiletildiamina  
EtOAc acetato de etilo  
DEA dietilamina
- 25 DMSO dimetilsulfóxido  
Min. minuto  
TEMPO 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi  
MPLC cromatografía líquida a presión media  
MTBE éter metilbutílico
- 30 tlc cromatografía en capa fina  
MeCN Acetonitrilo  
mfr matraz de fondo redondo  
MS espectroscopía de masas de baja resolución  
HRMS espectroscopía de masas de alta resolución
- 35 [M+H] ion molecular + un protón  
DIPEA diisopropiletilamina  
RMN resonancia magnética nuclear  
Pd-C paladio sobre carbono  
EtOH etanol
- 40 MeOH metanol  
t-BuOK terciaributóxido de potasio  
STP temperatura y presión estándar  
CCD dispositivo acoplado a carga

#### 45 Procedimientos experimentales:

- Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registran en un Variant a 400 MHz. Los espectros de masas se registran en (LC-MS; LGAgilent 1100, Waters ESI-MS, columna Phenomenex Synergi Polar (4 u) 30 x 2 mm, caudal: 1,75 ml/min, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MECN (TFA al 0,05%), Gradiente: 5-95%, tiempo de gradiente: 2,25 min.). Los compuestos
- 50 finales se analizan en LCMS Agilent 1100 (MS: Agilent APPI-MSD, caudal: 3,5 ml/min, Columna: Zorbax SB (1,8 u) 4,6 x 30 mm, temp. de la columna: 70°C, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MECN (TFA al 0,05%), Gradiente: 5-95%, tiempo de gradiente: 4,5 min.). Los enantiómeros de cada producto pueden separarse utilizando columnas Chiralcel OD o AD, de Chiral Technologies inc.
- 55 Los productos finales se nombran convirtiendo el dibujo racémico de la molécula en el nombre de la IUPAC usando el software de laboratorio ACD. La caracterización enantiomérica delante de cada nombre [(+), (-), (+,-), R, S] se añade dependiendo de lo que se conoce sobre el compuestos en el momento.

## Esquema 1: síntesis de ácido (7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)acético



## 5 Etapa a) intermedio 1

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

Se mezcla 2,3-dicloronitroanilina (300 g, 1,56 mol) con etanol (600 ml) y etanolamina (282 ml, 4,68 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 20 h, a continuación se enfría y se concentra al vacío. Para eliminar la sal de clorhidrato de etanolamina, el producto impuro se disuelve con 3,5 litros de AcOEt y 1 l de agua. La fase acuosa se desecha y la fase orgánica se lava dos veces con 700 ml de agua y con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la solución se filtra y se evapora al vacío para dar el producto deseado (336 g, 99%) como un aceite de color naranja.

15

## Etapa b) intermedio 2

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

A una solución de 2-[(2-cloro-6-nitrofenil)amino]etanol (120 g, 0,554 mol) en metanol (1,5 l) a 60°C se le añade una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (85%, 318 g, 1,55 mol) en agua (1,12 l) durante 20 min. La suspensión obtenida se agita a 60°C durante 20 min adicionales. La mezcla decolorada se deja enfriar y se concentra al vacío. En un baño de hielo, se añaden 800 ml de solución de NaOH 1,5 M y la mezcla se extrae tres veces con 500 ml de AcOEt. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se evaporan para dar el producto deseado (72,4 g, 70%).

25

## Etapa c) intermedio 3

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

30

El 2-[(2-cloro-6-aminofenil)amino]etanol (72,4 g, 0,388 mol), se disuelve en ácido fórmico (350 ml) y se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida para dar un sólido oscuro, a continuación se añaden 500 ml de HCl 2 N al residuo y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. La solución se enfría en hielo y se añade solución de NaOH al 50% hasta que sea alcalina y la suspensión obtenida se filtra al vacío y el sólido resultante se seca para dar el producto deseado (70,8 g 93%)

35

## Etapa d) intermedio 4

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

40

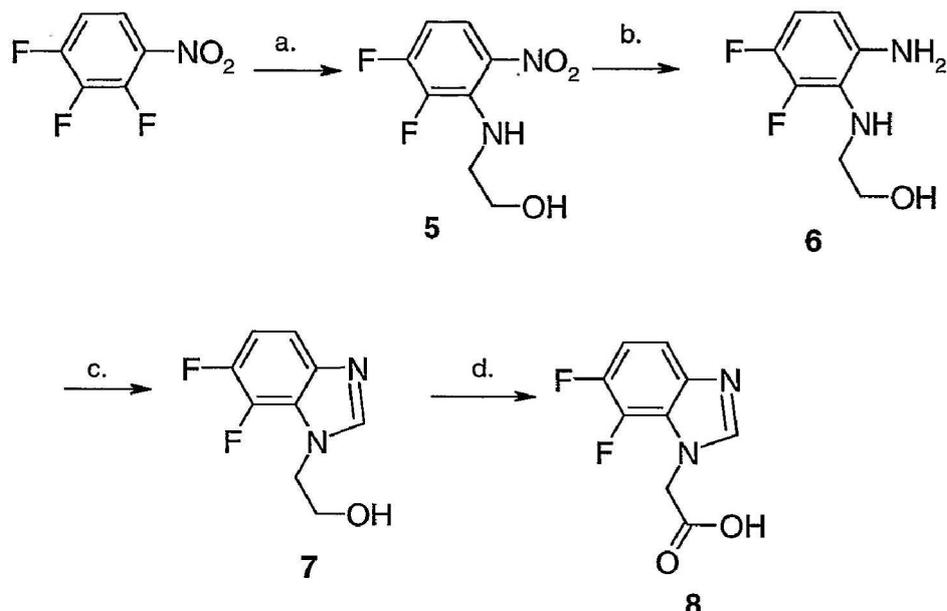
Se disuelve 2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)etanol (50 g, 0,254 mol) en 1 l de acetonitrilo y tampón de fosfato sódico (750 ml pH 6,7) y la mezcla se calienta a 40°C, se añade TEMPO (2,9 g 18,5 mmol) seguido de  $\text{NaClO}_2$  sólido (119 g, 85%, 1,06 mol) durante 3 horas. La solución de NaOCl (1,65 M, 40 ml) se añade simultáneamente hasta que la mezcla de reacción se vuelve marrón oscura. La mezcla se deja en agitación durante 16 horas a 45°C. El agente oxidante en exceso se inactiva (en un baño con hielo) con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  sólido (100 g) que se añade hasta la completa

45

decoloración de la mezcla de reacción. En esta fase se forma un precipitado. Este sólido, que contiene ácido 2-(7-cloro-1H-benzimidazol-1-il)acético y un producto mineral, se filtra y se disuelve en 500 ml de agua. La solución resultante se acidifica a continuación a pH 2 con HCl 6 N. El precipitado se filtra y se lava con agua para dar 3,76 g del producto deseado. La fase acuosa de la mezcla de reacción se acidifica con HCl 6 N a pH 2 y el sólido que se forma se filtra y se lava con agua para dar 41,83 g del producto deseado. La solución de acetonitrilo procedente de la fase orgánica se concentra para dar una suspensión del producto impuro en agua, que se purifica disolviéndola con solución de NaOH al 50%. La solución acuosa se lava a continuación con AcOEt y se precipita con HCl 6 N a pH 6 para dar 1,76 g del producto deseado para un total de 47,35 g (88%) del producto deseado.

10

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



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

15

Etapa a) intermedio 5

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

Una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (5,0 g, 28,2 mmol) y etanolamina (1,72 g, 28,2 mmol) en 100 ml de etanol se agita durante una noche a temperatura ambiente y a continuación a 70°C durante 5 horas. La reacción se concentra a sequedad y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando un gradiente de 80/20 a 20/80 heptano/acetato de etilo proporcionando un sólido de color naranja. Rendimiento (3,8 g, 62%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,67 (t, J=5,08 Hz, 1 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,88 - 3,94 (m, 2 H) 6,51 (ddd, J=9,77, 8,59, 7,03 Hz, 1 H) 8,02 (ddd, J=9,77, 5,66, 2,34 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

25

Etapa b) intermedio 6

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

30

A una solución de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (3,8 g, 17,4 mmol) en 70 ml de acetato de etilo y 30 ml de etanol, se le añade Pd/C al 10% (380 mg). La reacción se agita a 50 PSI de hidrógeno durante 3 horas. La presión se ajusta periódicamente a 50 PSI. La reacción se filtra a través de celite, se aclara con etanol y se concentra. El material resultante se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 3,68 - 3,78 (m, 2 H) 6,38 (ddd, J=8,89, 4,69, 2,05 Hz, 1 H) 6,61 - 6,70 (m, 1 H)

35

Etapa c) intermedio 7

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

40

Una solución de 2-[(6-amino-2,3-difluorofenil)amino]etanol en 100 ml de ácido fórmico se calienta a 100°C durante 2 horas. La reacción se concentra a sequedad, se recoge en 100 ml de NH<sub>3</sub> 2 N en etanol y se agita durante 2,5 h. La reacción se concentra y se recoge en acetato de etilo. El precipitado resultante se recoge por filtración y se aclara con acetato de etilo frío. El licor madre se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

utilizando acetato de etilo/heptano. El rendimiento combinado es de 3,2 g o el 93% para dos etapas en base a 3,8 g de 2-[(2,3-difluoro-6-nitrofenil)amino]etanol.

Etapa c) intermedio 8

5

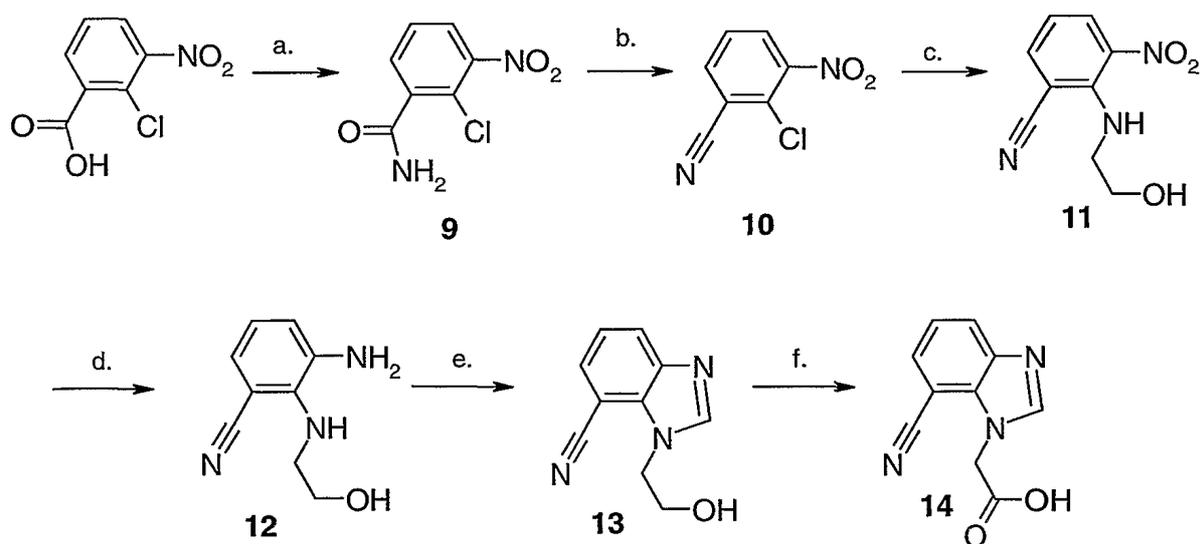
Síntesis de ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético.

Se recoge 2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etanol (2,96 g, 15 mmol) en 75 ml de MeCN y tampón de fosfato sódico (56 ml, 0,67 M, pH 6,8) y la mezcla se calienta a 42°C. Se añade TEMPO (165 mg, 1,05 mol) seguido por la adición gota a gota simultánea de una solución de NaClO<sub>2</sub> (3,38 g, 80% puro, 30 mmol en 15 ml de agua) y una solución de blanqueador (350 µl de NaOCl al 6% en 7,5 ml de agua) durante 1,5 horas. Después de 48 h, se añaden las mismas cantidades de NaClO<sub>2</sub> y blanqueador. Después de 24 horas adicionales, se añade TEMPO (165 mg, 1,05 mol) y la reacción se agita durante 72 h. La reacción oscurecida se deja enfriar a temperatura ambiente seguida por la adición gota a gota de 30 ml de una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (exotérmica). La reacción se vuelve casi incolora. Utilizando NaOH 2 N, el pH se eleva a 9,2 y la reacción se extrae 4 veces con acetato de etilo. El pH se rebaja a continuación a 3,8 con HCl 2 N y se deja reposar a la solución durante 48 horas. Se recuperan 1,98 gramos de material cristalino de color blanco. El licor madre se reduce a la mitad de volumen y se le deja reposar. Se recogen 260 mg adicionales. (Rendimiento combinado 2,23 g, 70 %)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 5,19 (s, 2 H) 7,25 (ddd, J=11,62, 8,89, 7,62 Hz, 1 H) 7,49 (ddd, J=8,94, 3,86, 1,07 Hz, 1 H) 8,13 - 8,28 (m, 1 H) 13,38 (s, 1 H)

20

### Esquema 3: síntesis de ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético



25

Etapa a) intermedio 9

### Síntesis de 2-cloro-3-nitrobenzamida

Se calienta a reflujo ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (100 g, 0,496 g) en cloruro de tionilo puro durante 2,5 horas con agitación (se desprende un gas). Después de enfriar, el cloruro de tionilo se evapora a sequedad. El sólido resultante se disuelve en 150 ml de diclorometano, se enfría en un baño con hielo y se añaden 400 ml de hidróxido de amonio al 28% durante 1 hora (la reacción es exotérmica). A continuación se añaden 100 ml de agua para facilitar la precipitación. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca durante 16 horas sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al vacío para dar el producto deseado (83,2 g, 83%) como un sólido esponjoso de color amarillo pálido.

35

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 (t, J=7,93 Hz, 1H) 7,72 (dd, J=7,63, 1,47 Hz, 1H) 8,04 (dd, J=7,94, 1,47 Hz, 1H)

Etapa b) intermedio 10

40

### Síntesis de 2-cloro-3-nitrobenzonitrilo

Se añade 2-cloro-3-nitrobenzamida (83 g, 0,413 mol, bien seco) a la solución en reflujo de agente deshidratante\* y esta mezcla se deja a continuación a esta temperatura durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se inactiva con hielo, se añaden 400 ml de agua para facilitar la separación de fases y la fase acuosa se desecha. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico y a continuación se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución se filtra y se concentra para dar el producto deseado (74,4g, 99%).

45

1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 7,76 (t, J=7,93 Hz, 1H) 8,27 (dd, J=7,93 1,47 Hz, 1H) 8,36 (dd, J=8,22 1,47 Hz, 1H)

5 \* Preparación de polifosfato de trimetilsililo (agente deshidratante):

Se agita a reflujo P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (254 g; 1,79 mol) en 1 litro de diclorometano anhidro y se añaden 330 ml de hexametildisiloxano (1,54 mol) durante 1 hora mediante un embudo de decantación (la reacción es exotérmica). La mezcla de reacción se deja a continuación en agitación a esta temperatura durante 1 hora.

10

Etapa c) intermedio 11

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

15 Se mezcla 2-cloro-3-nitrobenzonitrilo (74 g, 0,408 mol) con etanol (370 ml) y etanolamina (57 ml). La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Para completar la reacción, la mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentra al vacío; el producto precipita como un sólido de color rojo. Para eliminar la sal de clorhidrato de etanolamina, la suspensión se tritura con 500 ml de agua y se filtra al vacío. El sólido se lava con etanol y éter y a continuación se seca para dar el producto deseado (75 g, 89%).

20 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 3,55-3,60 (m, 2H) 3,69-3,74 (m, 2H) 6,75 (dd, J=7,63, 8,52 Hz, 2H) 7,90 (dd, J=7,63, 1,76 Hz, 2H) 8,27 (dd, J=8,52, 1,76 Hz, 1H) 3,35 m, 1H)

Etapa d) intermedio 12

25 Síntesis de 3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzonitrilo

Se añaden metanol (500 ml) y Pd/carbón activado 5% (húmedo, 3,45 g) a 2-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrobenzonitrilo (69 g, 0,333 mol). La suspensión se agita en un aparato Parr a una presión de hidrógeno de 20 psi durante 1 hora. La mezcla se filtra a continuación sobre Celite y se evapora a sequedad para dar el material deseado (62,7 g). Este producto se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 1H RMN (300 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 3,41 (t, J=5,43 Hz, 2H) 3,70 (t, J=5,43 Hz, 2H) 6,75 (t, J=7,71 Hz, 1H) 6,87 (dd, J=7,71, 1,61 Hz, 1H) 6,92 (dd, J=7,71, 1,61 Hz, 1H)

Etapa e) intermedio 13

35

Síntesis de 1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-7-carbonitrilo

Se disuelve 3-amino-2-[(2-hidroxietil)amino]benzonitrilo (38 g, impuro) en ácido fórmico (150 ml) y se agita a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida para dar un sólido oscuro. Este sólido se disuelve en 200 ml de metanol con calentamiento y, mientras aún está caliente, se añaden 60 ml de trietilamina y se lleva a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra al vacío y el precipitado se filtra y se lava con agua y a continuación se seca para dar el compuesto deseado (27 g, 70% a partir del intermedio 11).

40

45 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 3,79 (dt, J=5,14 Hz, 2H) 4,51 (t, J=5,14 Hz, 2H) 5,04 (t, J=5,14 Hz, 1H) 7,34 (dd, J=7,63, 0,77 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=7,63, 0,77 Hz) 8,02 (dd, J=7,73, 0,77 Hz) 8,36 (s, 1H)

Etapa f) intermedio 14

Síntesis de ácido (7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acético

50

Se disuelve 1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-7-carbonitrilo (61,4 g, 0,328 mol) en acetonitrilo (1,2 l) y tampón de fosfato sódico (930 ml, pH 6,8) y la mezcla se calienta a 40°C. Se añade TEMPO (3,6 g 22,7 mol) seguido por NaClO<sub>2</sub> sólido (148,3 g 85%, 1,31 mol) durante 3 horas. La solución de NaOCl (1,65 M, 50 ml) se añade simultáneamente hasta que la mezcla de reacción se vuelve marrón oscura. La mezcla se deja en agitación durante 16 horas a 45°C. El exceso de oxidante se inactiva (en un baño con hielo) con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sólido que se añade hasta la completa decoloración de la mezcla de reacción.

55

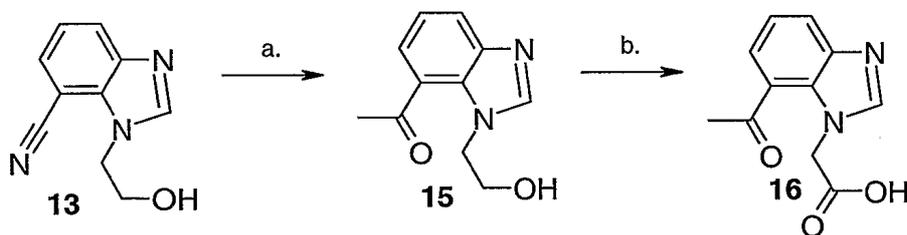
En esta fase se forma un precipitado. Este sólido contiene los productos deseados y productos de sal mineral, éste se filtra y se disuelve en 500 ml de agua. La solución resultante se acidifica a continuación a pH 2 con HCl 6 N. El precipitado se filtra y se lava con agua para dar el producto deseado (12,7 g, 19%). La fase acuosa procedente de la mezcla de reacción, se acidifica con HCl 6 N a pH 2 y el sólido que se forma se filtra y se lava con agua y se seca para dar el producto deseado (43,0 g, 65%) del producto final. El acetonitrilo procedente de la fase orgánica se evapora para dar una suspensión del producto impuro en agua que se purifica disolviéndola con solución de NaOH al 50%, lavando con AcOEt y precipitando con HCl 6 N a pH 6 para dar el producto deseado (4,2 g, 6%), (59,9 g, 90% rendimientos combinados).

60

65 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm 5,31 (s, 2H) 7,36 (t, J=7,78 Hz, 1H) 7,74 (dd, J=1,03, 7,78 Hz, 1H) 8,03 (dd,

J=1,03, 7,78 Hz, 1H) 8,37(s, 1H)

**Esquema 4: Síntesis de ácido 7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)acético**



5

Etapa a) intermedio 15

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

10

Una solución de 1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-7-carbonitrilo (0,29 g, 1,5 mmol) en THF seco (6,2 ml) se enfría a -78°C y se añade MeLi (5,8 ml, 9,3 mmol) lentamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene así durante 30 min. La temperatura se rebaja a -78°C de nuevo y se añade agua (4 ml) lentamente. Después del calentamiento, la mezcla de reacción se acidifica a pH 4 y se calienta a 50°C durante 30 min. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso. El extracto orgánico se lava adicionalmente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. La purificación se realiza en columna de sílice ultrarrápida utilizando acetato de etilo - metanol como eluyente para dar el producto deseado (0,25 g, 80%).

15

20

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,51 (q, J=5,1 Hz, 2 H) 4,41 (t, J=5,3 Hz, 2 H) 4,77 (t, J=5,1 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,1, 1,0 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H)

Etapa b) intermedio 16

Síntesis de ácido (7-acetil-1H-bencimidazol-1-il)acético.

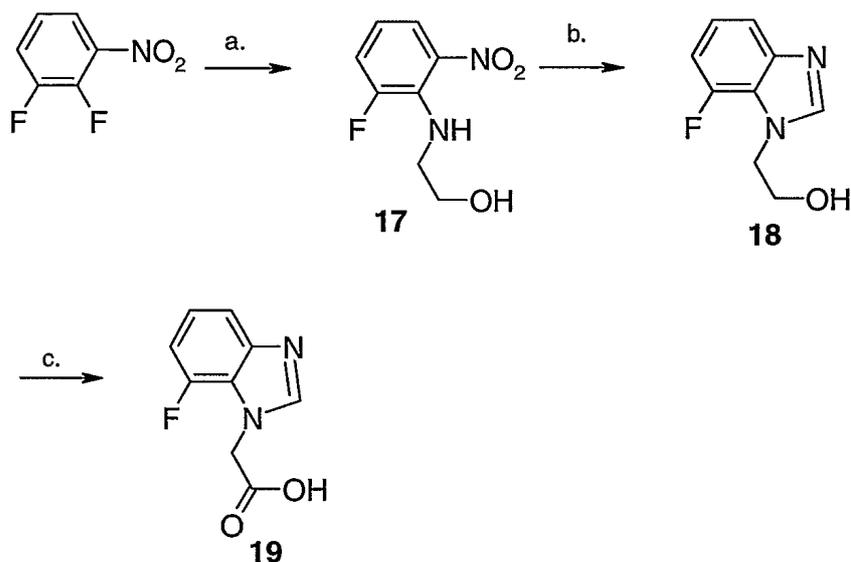
25

Se oxida 1-[1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-7-il]etanona (0,30 g, 1,47 mmol) al ácido deseado según el procedimiento descrito para la síntesis de ácido (7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)acético (etapa f, intermedio 14) para dar el producto deseado (0,24 g, 75%).

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 7,46 (t, J=7,81 Hz, 1 H) 7,90 - 7,99 (m, J=6,84, 6,84 Hz, 2 H) 8,56 (s, 1 H)

**Esquema 5: Síntesis de ácido 7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acético**



35

## Etapa a) intermedio 17

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

- 5 Se disuelve 2,3-difluoronitrobenzoceno (15 g, 94,3 mmol) en 200 ml de etanol. Se añade etanolamina (11,4 ml, 188,7 mmol, 2 equiv) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche (la reacción se completa por TLC). Se evapora el etanol y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua (para eliminar el exceso de etanolamina), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad, dando el producto deseado como un aceite de color naranja oscuro (18,3 g, 97%). Este material impuro se utilizó para la siguiente
- 10 etapa sin purificación adicional.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 6,61 - 6,67 (m, 1 H) 7,27 (ddd, J=14,16, 7,91, 1,56 Hz, 1 H) 7,91 (dt, J=8,69, 1,51 Hz, 1 H). MS [M+H], calculado: 201, encontrado: 201

## Etapa b) intermedio 18

- 15 Síntesis de 2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etanol

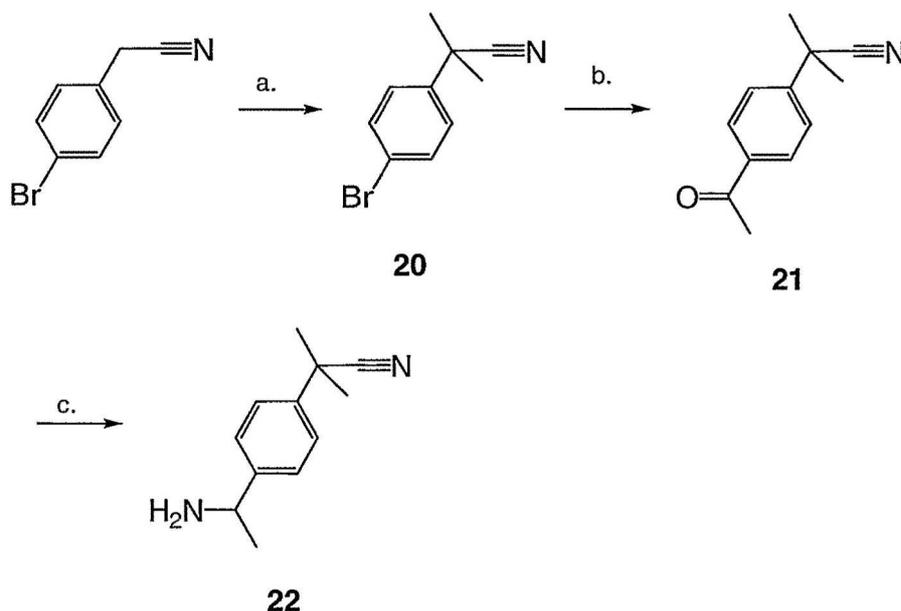
- Se añade 2-[(2-fluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (18,3 g, 91,5 mmol) disuelto en 90 ml de ácido fórmico a una suspensión de Pd-C al 10% (300 mg) en 10 ml de ácido fórmico. La mezcla se agita en un aparato Parr a presión atmosférica de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite, el disolvente se evapora al vacío y el residuo resultante se disuelve en NH<sub>3</sub> 2 M en etanol. Esta solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h (para escindir el aducto de ácido fórmico). Se forma un precipitado. Esta mezcla se evapora a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH de 10:1 a 5:1), dando el producto deseado como un sólido de color blanco (10,5 g, 64%) TLC: DCM/MeOH 5:1, R<sub>f</sub> = 0,23.
- 20  
 25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,86 - 3,95 (m, 2 H) 4,46 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 7,03 (dd, J=11,72, 8,01 Hz, 1 H) 7,21 (td, J=8,11, 4,88 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H). MS [M+H], calculado: 181, encontrado: 181.

## Etapa c) intermedio 19

- 30 Síntesis de ácido (7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético

- Se suspende 2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etanol (706 mg, 3,92 mmol) en 20 ml de acetonitrilo y 15 ml de tampón de fosfato sódico 1 M (pH 6,5). La mezcla se calienta a 35°C. Se añade TEMPO (43 mg, 0,27 mmol), seguido por NaClO<sub>2</sub> (80%, 887 mg, 7,84 mmol) disuelto en 4 ml de agua y blanqueador diluido (2 ml de una solución acuosa al 0,4%). La mezcla de reacción se vuelve de color rojo-pardo después de la adición de blanqueador. Para llevar la reacción a término, si fuera necesario, se añaden más TEMPO (22 mg), NaClO<sub>2</sub> (440 mg en 2 ml de agua) y blanqueador diluido (1 ml) y la mezcla se agita 6 horas a 35°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactiva por adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). El color pardo-rojo desaparece. El pH se ajusta a 8-9 por adición de NaOH 2 M y la mezcla se lava con acetato de etilo (2x). La capa orgánica se desecha y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 M (hasta pH 3). El producto deseado se cristaliza en la fase acuosa como sólido de color blanco (537 mg, 70%). TLC: diclorometano/metanol 10:1 + 5% de trietilamina, R<sub>f</sub> = 0,33 (s.m.: R<sub>f</sub> = 0,56)
- 35  
 40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5,19 (s, 2 H); 7,05 (dd, J=11,52, 8,20 Hz, 1 H); 7,24 (td, J=8,15, 4,98 Hz, 1 H); 7,49 (d, J=8,20 Hz, 1 H); 8,19 (s, 1 H). MS [M+H], calculado: 196, encontrado: 195

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



Etapa a) intermedio 20

5

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

La preparación de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo se lleva a cabo tal como se describe en el documento J. Med. Chem. (1995), nº 38, página 1608-1628. Se añade hidruro sódico (susp. al 60% en aceite, 6,66 g, 166,3 mmol) en muchas partes durante 1 hora a 2-(4-bromofenil)-acetonitrilo (10 g, 51,0 mmol), disuelto en DMF anhidro y yoduro de metilo (14,838 g, 102,0 mmol) a 0°C. Esta solución se convierte en una pasta espesa y de color marrón y naranja. Se le deja en agitación para calentarla lentamente a temperatura ambiente (18 h). La solución orgánica se reparte entre agua y acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. La solución se concentra a presión reducida y el producto impuro resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano del 0 al 20% para dar el compuesto deseado (4,9 g, 42%) como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,71 (s, 6 H) 7,35 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,52 (d, J=8,79 Hz, 2 H)

Etapa b) intermedio 21

20

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

Se disuelve 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (1 g, 4,46 mmol) en THF anhidro (75 ml), la solución se enfría a -100°C con un baño de éter dietílico-nitrógeno líquido, se añade n-butilitio 2 M en c-hexano (4,0 ml, 8,0 mmol) y esta mezcla de reacción se agita durante 10 min., a continuación se añade N-metoxi-N-metilacetamida (1,6 g, 15,6 mmol) y la reacción se deja a continuación calentar a temperatura ambiente. Después del tratamiento final (lavado con solución saturada de cloruro sódico ácida) y concentración, la mezcla impura se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en hexano del 0 al 50%, para dar el compuesto deseado (660 mg, 78%) como un aceite transparente.

30

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,76 (s, 6 H) 2,62 (s, 3 H) 7,59 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,99 (d, J=8,79 Hz, 2 H)

Etapa c) Intermedio 22

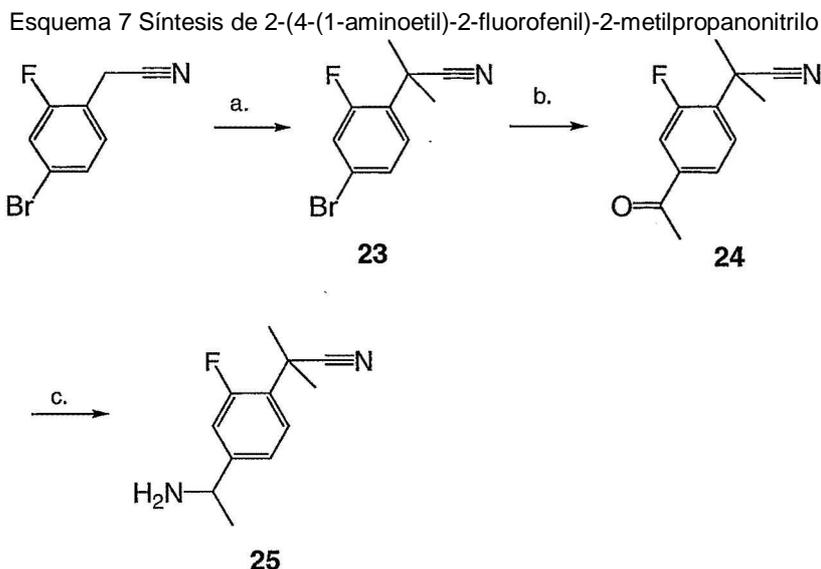
Síntesis de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo.

35

La preparación de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo se lleva a cabo según un procedimiento general descrito en el documento Tetrahedron (2004), nº 60, página 1463-1471. La acetofenona, 2-(4-acetilfenil)-2-metilpropanonitrilo (600 mg, 3,21 mmol) se disuelve en una solución de amoníaco al 28% en etanol (20,0 ml). Se añade isopropóxido de titanio (1,82 g, 6,42 mmol) a esta mezcla de reacción que se deja a continuación en agitación 18 h a temperatura ambiente. Se añade borohidruro sódico en dos partes y a continuación se deja en agitación 3 h. La solución transparente se vuelve lentamente gris y a continuación blanca, se añade agua y el óxido de titanio se retira por filtración. La solución orgánica se reparte entre agua y acetato de etilo, se separa, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. La solución se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en éter dietílico, se filtra, y se añade HCl en éter, el precipitado resultante se filtra y a continuación se seca para dar el producto deseado como la sal de HCl (500 mg, 69%) como un sólido de color amarillo.

45

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,61 (d, J=6,90 Hz, 3 H) 1,70 (s, 6 H) 4,46 (q, J=6,90 Hz, 1 H) 7,49 (dt, J=8,64, 2,34, 2,10 Hz, 2 H) 7,60 (dt, J=8,64, 2,10 Hz, 2 H), MS [M+H] calculado: 189,1, encontrado: 189,3



5

Etapa a intermedio 23

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

10

Se prepara 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (10 g, 51,0 mmol) utilizando el procedimiento tal como se ha descrito para el intermedio 20 anteriormente, para dar el producto deseado (11 g, 89%) como aceite impuro de color amarillo pálido que no requiere purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,77 (d, J=0,78 Hz, 6 H) 7,24 - 7,40 (m, 3 H)

15

Etapa b intermedio 24

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

20

Se prepara 2-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (5,0 g, 21,0 mmol) utilizando el procedimiento tal como se ha descrito para el intermedio 21, para dar el producto deseado (4,15 g, 99%) como un aceite impuro de color amarillo que no se purifica adicionalmente después del tratamiento final.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,79 - 1,81 (m, 6 H) 2,58 (s, 3 H) 7,60 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=12,40, 1,46 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,11, 1,86 Hz, 1 H)

25

Etapa c intermedio 25

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

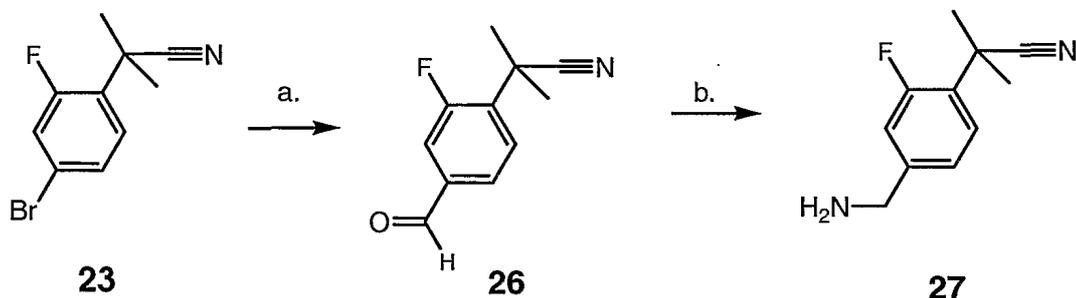
30

Se prepara 2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo a partir del (4-acetil-2-fluorofenil)acetonitrilo impuro (2,4g, 11,7 mmol) utilizando el procedimiento tal como se ha descrito para el intermedio 22, para dar el producto deseado como la sal de HCl (2,1g, 67%) como un aceite impuro de color amarillo pálido que no requiere purificación adicional después del tratamiento final.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (d, J=6,44 Hz, 3 H) 1,67 (s, 6 H) 1,95 (s, 3 H) 3,95 (q, J=6,44 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=8,11, 1,66 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=13,48, 1,56 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=8,30 Hz, 1 H), MS [M+H] calculado: 207,13, encontrado: 207,15

35

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



5 Etapa a intermedio 26

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

Se prepara 2-(4-formil-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo a partir de (4-bromo-2-fluorofenil)acetoni-  
 10 trilo (5,2, 21,5 mmol) y N-metoxi-N-metilformamida (3,8 g, 43,0) mmol utilizando un procedimiento similar al descrito para el intermedio 21, para dar el producto deseado que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 1,82 (s, 3 H), 1,81 (s, 3H) 7,59 (dd,  $J=11,62, 1,07$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 2 H) 9,97 (d,  $J=1,95$  Hz, 1 H)

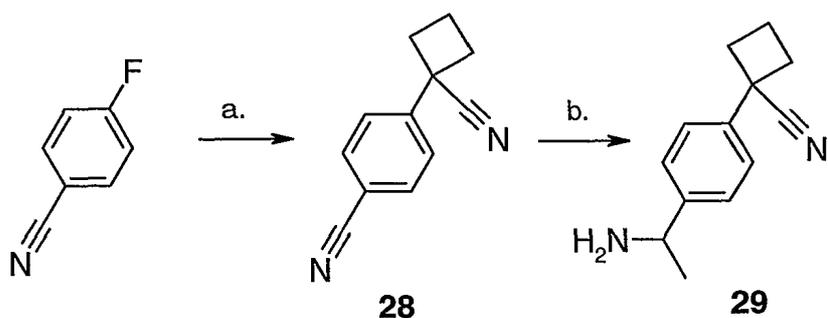
15 Etapa b intermedio 27

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

Se prepara 2-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo a partir del (4-acetil-2-fluorofenil)acetoni-  
 20 trilo impuro (producto impuro 26) utilizando el procedimiento general tal como se ha descrito para el intermedio 22, para dar el producto deseado como la sal de HCl (1,2 g, 16% para las etapas a y b) como un aceite impuro de color amarillo pálido que no requiere purificación adicional después del tratamiento final.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  1,77 (s, 6 H) 4,13 (s, 2H) 7,31 (d,  $J=10,55$  Hz, 2 H) 7,58 (t,  $J=8,11$  Hz, 1 H)  
 25 MS [M+H] calculado: 193,1, encontrado: 193,3

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



30 Etapa a intermedio 28

Síntesis de 4-(1-cianociclobutil)benzonitrilo

Se disuelve KHMDS sólido (3,48 g, 17,5 mmol) en THF (20,0 ml) y se enfría a 0°C. Se añade ciclobutanocarbonitrilo  
 35 (1,42 g, 17,5 mmol), y la solución resultante se agita durante 40 minutos. Se añade una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2,12 g, 17,5 mmol) en THF (10,0 ml), y la mezcla se agita durante 2 horas a 0°C. Se añade HCl 1 N (50,0 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrae con EtOAc (4 X 40,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (del 0% de EtOAc al 40% de EtOAc) para dar el producto deseado (1,76 g, 9,67 mmol, 55%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 1,92 - 2,12 (m, 1 H) 2,19 - 2,37 (m, 1 H) 2,57 - 2,69 (m, 2 H) 2,71 - 2,82 (m, 2 H) 7,67 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,91 (d,  $J=8,79$  Hz, 2 H).  
 40

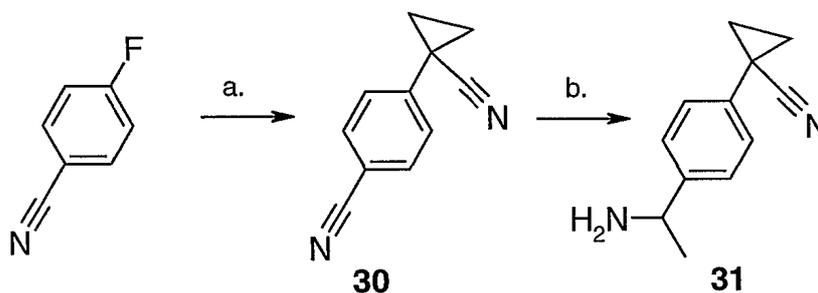
## Etapa b intermedio 29

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

- 5 Se mezcla 4-(Cianociclobutil)benzonitrilo (335 mg, 1,84 mmol) con THF (10,0 ml) y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$  gaseoso. Se añade MeLi (1,15 ml, 1,84 mmol, 1,60 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ), y la mezcla se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. Se añade una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  (70,0 mg, 1,84 mmol) en MeOH (10,0 ml), y la solución se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añade HCl 1 N (40,0 ml), y la solución se concentra a sequedad en el rotavapor. El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, caudal: 30 ml/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21,2 x 50 mm (pH elevado), fase móvil: A = agua ( $\text{NH}_4\text{CO}_3$  10 mM) B = MECN, (95,0 mg, 0,475 mmol, 26%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,23 (d,  $J=6,64$  Hz, 3 H) 1,90 - 2,06 (m, 1 H) 2,16 - 2,35 (m, 1 H) 2,52 - 2,64 (m, 2 H) 2,64 - 2,78 (m, 2 H) 4,00 (q,  $J=6,64$  Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,42 (d,  $J=8,20$  Hz, 2 H).

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

15



## Etapa a intermedio 30

## Síntesis de 4-(1-cianociclopropil)benzonitrilo

- Se disuelve KHMDS sólido (6,82 g, 34,3 mmol) en THF (60,0 ml) y se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añade ciclopropanocarbonitrilo (2,30 g, 34,3 mmol), y la solución resultante se agita durante 30 minutos. Se añade una solución de 4-fluorobenzonitrilo (4,15 g, 34,3 mmol) en THF (20,0 ml), y la mezcla se agita durante 20 minutos a  $-40^{\circ}\text{C}$  seguidos por 2 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50,0 ml), y la fase acuosa se extrae con EtOAc (4 x 40,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (del 0% de EtOAc al 70% de EtOAc) (743 mg, 4,42 mmol, 13%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,60 - 1,67 (m, 2 H) 1,84 - 1,90 (m, 2 H) 7,49 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,85 (d,  $J=8,79$  Hz, 2 H).

25

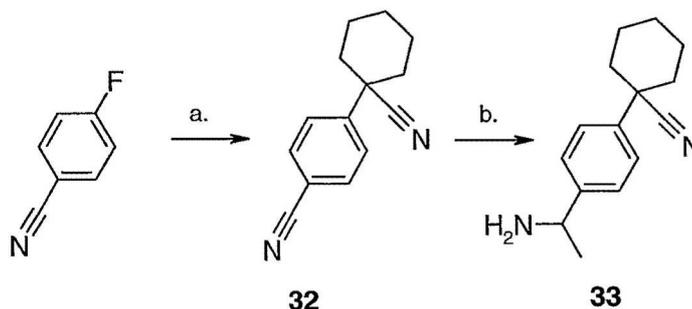
## Etapa b intermedio 31

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

- 35 Se mezcla 4-(Cianociclopropil)benzonitrilo (132 mg, 0,786 mmol) con THF (10,0 ml) y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$  gaseoso. Se añade MeLi (0,639 ml, 1,02 mmol, 1,60 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ), y la mezcla se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 60 minutos. Se añade una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  (39,0 mg, 1,02 mmol) en MeOH (10,0 ml), y la solución se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añade HCl 1 N (40,0 ml), y la solución se concentra a sequedad en el rotavapor. El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, caudal: 30 ml/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21,2 x 50 mm (pH elevado), fase móvil: A = agua ( $\text{NH}_4\text{CO}_3$  10 mM) B = MECN, (23,0 mg, 0,0623 mmol, 14%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (d,  $J=6,64$  Hz, 3 H) 1,42 - 1,51 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 4,09 - 4,20 (m,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 7,30 (d,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 7,42 (d,  $J=8,20$  Hz, 1 H).

45

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



Etapa a intermedio 32

Síntesis de 4-(1-cianociclohexil)benzonitrilo

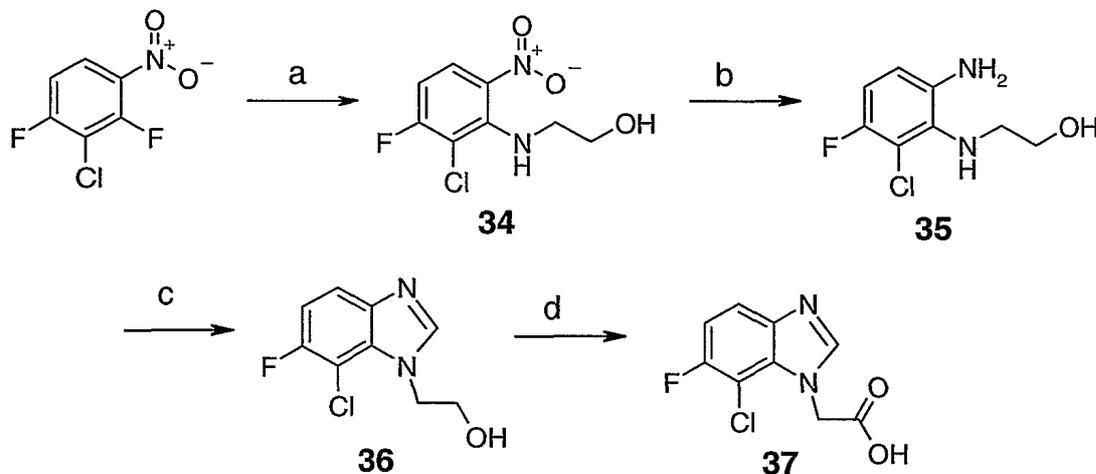
5 Se disuelve KHMDS sólido (4,36 g, 22,0 mmol) en THF (80,0 ml) y se enfría a 0°C. Se añade ciclohexanocarbonitrilo (2,38 g, 22,0 mmol), y la solución resultante se agita durante 40 minutos. Se añade una solución de 4-fluorobenzonitrilo (1,33 g, 10,95 mmol) en THF (10,0 ml), y la mezcla se agita durante 2 horas a 0°C y 10 horas a temperatura ambiente. Se añade HCl 1 N (50,0 ml), y la fase acuosa se extrae con EtOAc (4 x 50,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash), eluyendo con mezclas de heptanos y EtOAc (del 0% de EtOAc al 30% de EtOAc) (1,55 g, 7,38 mmol, 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 - 1,38 (m, 1 H) 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,68 - 1,78 (m, 1 H) 1,78 - 1,93 (m, 4 H) 2,00 - 2,11 (m, 2 H) 7,75 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,91 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

15 Etapa b intermedio 33

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

20 Se mezcla 4-(1-cianociclohexil)benzonitrilo (1,55 g, 7,38 mmol) con THF (40,0 ml) y se enfría a -78°C en N<sub>2</sub> gaseoso. Se añade MeLi (9,23 ml, 14,8 mmol, 1,60 M en Et<sub>2</sub>O), y la mezcla se agita a -78°C durante 60 minutos. Se añade una mezcla de NaBH<sub>4</sub> (558 mg, 14,8 mmol) en MeOH (40,0 ml), y la solución se calienta a 0°C durante 2 horas. Se añade HCl 1 N (50,0 ml), y la solución se concentra a sequedad en el rotavapor. El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, caudal: 30 ml/min, columna: Synergi Gemini (5u) 21,2 x 50 mm (pH elevado), fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MECN, (510 mg, 2,24 mmol, 30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 (d, J=6,64 Hz, 3 H) 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,69 - 1,76 (m, 1 H) 1,76 - 1,88 (m, 4 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 3,96 (q, J=6,51 Hz, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 4 H).

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



Etapa a intermedio 34

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

35 Se agitan 2-cloro-1,3-difluoro-4-nitrobenzene (5,37 g, 27,7 mmol), etanolamina (1,69 g, 27,7 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,80 g, 27,7 mmol) en EtOH (40,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora a continuación, y el residuo resultante se suspende en EtOAc (50,0 ml) y se lava con NaOH 0,5 N (50,0 ml). La fase acuosa se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 50,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con mezclas de heptano y EtOAc (5,53 g, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 3,39 (dd, J=10,55, 5,27 Hz, 2 H) 3,53 (t, J=5,47 Hz, 2 H) 4,89 (s, 1 H) 6,89 (dd, J=9,37, 8,01 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=4,69 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=9,47, 5,96 Hz, 1 H).

45 Etapa b intermedio 35

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

Se disuelve 2-[(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)amino]etanol (5,52 g, 22,7 mmol) en MeOH (40,0 ml). Se añade una solución mezclada previamente de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (13,8 g, 79,5 mmol) en agua (40,0 ml) a la primera solución. La solución

resultante se agita durante 5 minutos a 60°C seguidos por 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, y el residuo resultante se suspende en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40,0 ml). La fase acuosa se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 40,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto es suficientemente puro por <sup>1</sup>H RMN (2,07 g, 45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,99 (m, 2 H) 3,32 (s, 1 H) 3,48 (t, J=5,57 Hz, 2 H) 4,09 (s, 1 H) 4,73 - 4,95 (m, 2 H) 6,55 (dd, J=8,79, 5,66 Hz, 1 H) 6,71 (t, J=8,89 Hz, 1 H).

Etapa c intermedio 36

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

Se disuelve 2-[(6-amino-2-cloro-3-fluorofenil)amino]etanol (2,07 g, 10,2 mmol) en ácido fórmico (50,0 ml), y la solución resultante se calienta a 100°C durante 1 hora. La solución se enfría a temperatura ambiente y a continuación se evapora a sequedad. El residuo se suspende en NH<sub>3</sub> (50,0 ml, 2 N en EtOH) y se agita durante 1 hora. La solución se concentra a sequedad, y el residuo se suspende en EtOAc (50,0 ml). La fase orgánica se lava con NaOH 2 N (50,0 ml), y la fase acuosa resultante se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 50,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto se disuelve en EtOAc, se filtra y se recristaliza a partir de EtOAc (895 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,74 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 4,52 (t, J=5,47 Hz, 2 H) 4,99 (s, 1 H) 7,25 (dd, J=10,16, 8,79 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,79, 4,49 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

Etapa d intermedio 37

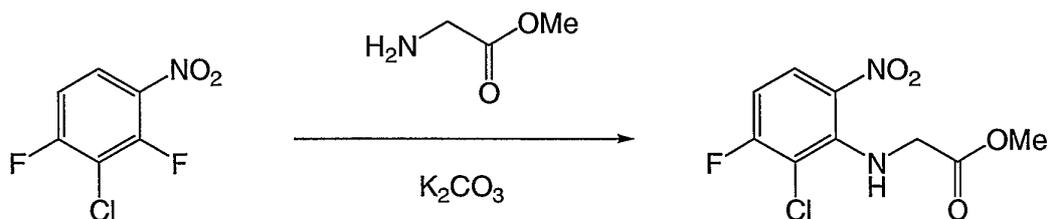
Ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético.

Se disuelve 2-(7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)etanol (550 mg, 2,57 mmol) en AcOH (20,0 ml). Se añade reactivo de Jones<sup>a</sup> (3,31 ml, 3,00 mmol, 0,907 M) gota a gota, y la solución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se diluye con iPrOH (50,0 ml), y los disolventes se evaporan. Se añade NaOH 6 N a la solución hasta que el pH es 11. La fase acuosa se lava con EtOAc (50,0 ml), y la fase orgánica se extrae 3 veces con agua (3 x 50,0 ml). Las fases acuosas combinadas se acidifican con HCl 12 N hasta que el pH es 3. La fase acuosa se extrae a continuación 4 veces con EtOAc (4 x 50,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto es suficientemente puro por <sup>1</sup>H RMN (236 mg, 40%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,18 (s, 2 H) 7,24 (dd, J=10,16, 8,79 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,79, 4,49 Hz, 1 H) 8,13 - 8,30 (m, 1 H).

<sup>a</sup> al reactivo de Jones se prepara mezclando 997 mg de CrO<sub>3</sub> en 1,00 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 10,0 ml de agua.

Preparación alternativa de ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético

Etapa 1. Síntesis de éster metílico de N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)-glicina



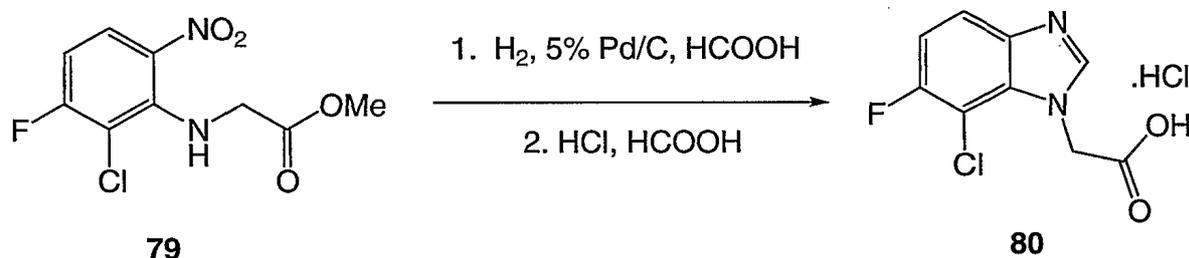
En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un burbujeador de nitrógeno y un termómetro se carga K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,0 g, 289,3 mmol), clorhidrato de éster metílico de glicina (17,4 g, 138,8 mmol) y 2-propanol (200 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se carga 3-cloro-2,4-difluoronitrobenzoceno (22,4 g, 115,7 mmol, 1 eq) en la mezcla de reacción que se convierte en una pasta semilíquida de color amarillo. Esta pasta semilíquida se agita a temperatura ambiente durante un periodo de 18 h. La evolución de la mezcla de reacción se monitoriza utilizando espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

Después de confirmar la finalización de la reacción, la mezcla se diluye con iPrOAc (560 ml) y se añade HCl 1 M (225 ml) gota a gota a la mezcla anterior (controlar el desprendimiento de CO<sub>2</sub>) en agitación vigorosa. La pasta semilíquida de color amarillo oscuro se convierte en una solución bifásica transparente e incolora. La capa orgánica se separa y se lava con HCl 1 M (3 x 100 ml) y a continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El agente de secado se filtra y el filtrado se evapora a sequedad en el evaporador rotatorio para dar el producto impuro como un sólido de color amarillo, (29,1 g), indicado por <sup>1</sup>H RMN que es extremadamente limpio. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (ddd, 1H), 6,7 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)

La mezcla de reacción se monitoriza tomando una parte alícuota de la mezcla de reacción en iPrOAc, inactivándola con HCl 1 N, y a continuación separando y evaporando la capa orgánica a sequedad y analizando el sólido de color amarillo obtenido por <sup>1</sup>H RMN.

Etapa 2. Conversión de éster metílico de N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)-glicina en clorhidrato de ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético

5 A.



Un matraz de hidrogenación Parr se carga con éster metílico de N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)glicina (15 g, 60,8 mmol) junto con ácido fórmico (150 ml). La mezcla resultante se calienta a ~50°C para formar una solución transparente que se enfría de vuelta a temperatura ambiente. A esta solución se le añade Pd-C al 5% (0,6 g, 4% en peso) y la mezcla de reacción se hidrogena a 40 psi durante 3 h. La finalización de la reacción se confirma por <sup>1</sup>H RMN.

10

También se lleva a cabo una reacción idéntica utilizando 12,3 g (49,8 mmol) de éster metílico de N-(2-cloro-3-fluoro-6-nitrofenil)glicina, 125 ml de ácido fórmico y 0,5 g de catalizador.

15

Después de confirmar la finalización de la reacción, la mezcla de reacción de los dos experimentos anteriores se filtra a través de un embudo de vidrio sinterizado sobre una almohadilla de celite. La torta de filtración se lava con ácido fórmico caliente (60°C) hasta que el filtrado se vuelve incoloro. El filtrado se evapora a sequedad a presión reducida y el precipitado de color marrón obtenido se seca en un horno de vacío a 60°C durante 3 h para dar un sólido de color marrón. (24,2 g). La hidrogenación da como resultado la formación de una mezcla de productos, que se convierten en el benzimidazol de la siguiente manera:

20

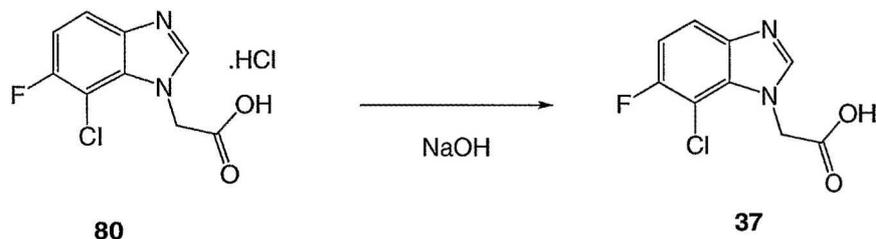
Este material impuro obtenido se disuelve en ácido fórmico (242 ml) y HCl conc. (242 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo y se mantiene durante un periodo de 2 h. Después de la confirmación de la finalización de la reacción por <sup>1</sup>H RMN, la mezcla de reacción se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo sólido obtenido se recoge en 300 ml de MeCN para formar una pasta semilíquida que se concentra de nuevo a sequedad. El residuo sólido de color marrón obtenido se tritura con 300 ml de MeCN a temperatura ambiente durante un periodo de una hora. El sólido se recoge por filtración y se seca en un horno de vacío a 60°C durante 18 h para dar el producto deseado (23,2 g, 79%) como la sal de clorhidrato.

25

30

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,25 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 5,5 (s, 2H).

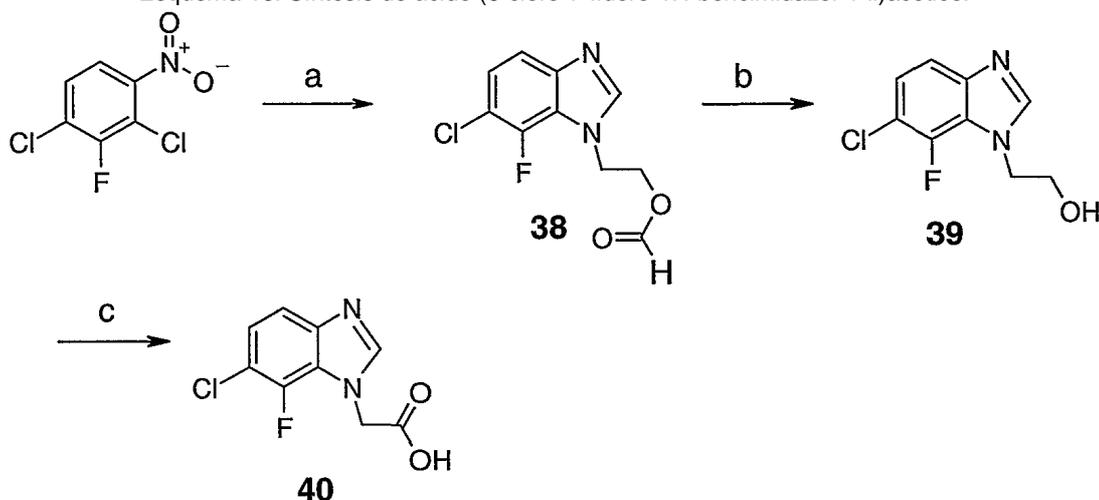
Etapa 3. Aislamiento del ácido deseado, ácido (7-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético.



35

La sal de clorhidrato del ácido deseado (5 g) se suspende en agua (25 ml). Con agitación moderada, se añade NaOH 2 M gota a gota a esta suspensión hasta que todo se disuelve para dar una solución de color marrón claro. Esta solución acuosa se lava con EtOAc (2 x 25 ml). La capa acuosa se separa y se acidifica mediante la adición gota a gota de HCl 1 M hasta que el pH de la mezcla de reacción alcanza 4,2. Se forma una suspensión que se enfría a 0-5°C sumergiéndola en un baño de agua con hielo y se mantiene durante una hora en agitación moderada. El sólido se recoge por filtración y la torta de filtración se seca al aire durante el fin de semana para dar el producto deseado **37** como sólido de color amarillo claro (2,5 g, 60%).

40

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

Etapa a intermedio 38

5

Formiato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etilo

Se agitan 1,3-dicloro-2-fluoro-4-nitrobenceno (9,70 g, 46,2 mmol), etanolamina (7,05 g, 231,0 mmol) en EtOH (25,0 ml) a 60°C durante 24 horas. El disolvente se evapora a continuación, y el residuo resultante se disuelve en MeOH (150,0 ml). Una solución mezclada previamente de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (23,7 g, 136,4 mmol) en agua (100 ml) se añade a la primera solución. La solución resultante se agita durante 30 minutos a 60°C. Los disolventes se evaporan, y el residuo resultante se suspende en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40,0 ml). La fase acuosa se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 100,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtran y se concentran. El material impuro resultante se calienta a 100°C en ácido fórmico (60,0 ml) durante 3 horas y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, al residuo resultante se le añade una solución de bicarbonato sódico conc. (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El material sólido resultante se tritura con metanol para proporcionar el producto esperado, formiato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etilo (2,2 g, 19%), 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 4,49 - 4,62 (m, 2 H) 4,64 - 4,77 (m, 2 H) 7,31 (dd, J=8,59, 7,03 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

20

Etapa b intermedio 39

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

25

Se disuelve formiato de 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etilo (1,1 g, 4,53 mmol) se disuelve en MeOH (50,0 ml) con trietilamina (5,0 ml) y se agita a temperatura ambiente 18 horas. La mezcla de reacción se concentra a continuación para proporcionar el producto esperado 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etanol (0,95 g, 98%) como un polvo de color blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 3,90 (t, J=4,69 Hz, 2 H) 4,47 (t, J=5,08 Hz, 2 H) 7,30 (dd, J=8,79, 6,84 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=8,59, 0,78 Hz, 1 H) 8,16 - 8,19 (m, 1 H)

30

Etapa c intermedio 40

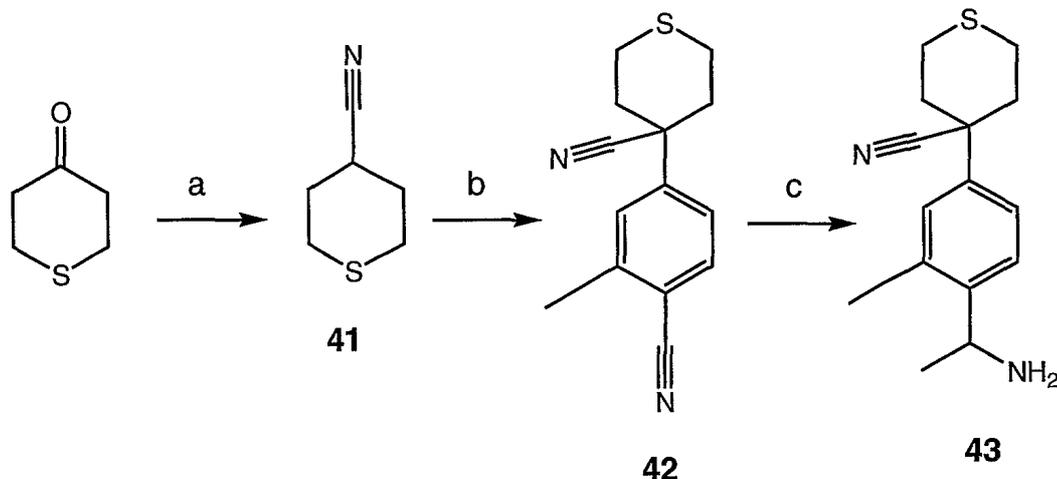
Ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético.

35

Se recoge 2-(6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)etanol (800 mg, 3,74 mmol) en 40 ml de MeCN y tampón de fosfato sódico (30 ml, 0,67 M, pH 6,8) y la mezcla se calienta a 36°C. Se añade TEMPO (174 mg, 1,12 mol) seguido por la adición gota a gota simultánea de una solución de NaClO<sub>2</sub> (201 mg, 80 % puro, 2,23 mmol en 15 ml de agua) y una solución de blanqueador (500 µl de solución de NaOCl al 6%) durante 2 horas. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, seguido por la adición gota a gota de una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Utilizando HCl conc., el pH se rebaja a 1 y un polvo de color blanco precipita, que se filtra y se lava con varias gotas de agua destilada. El sólido resultante se seca al vacío para proporcionar el producto esperado ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (540 mg, 63%) como un polvo de color blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 4,08 (s, 2 H) 6,50 (dd, J=8,59, 7,03 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H)

40

45

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

## 5 Etapa a intermedio 41

Tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo

Una mezcla de tetrahidro-4*H*-tiopiran-4-ona (8,0 g, 68,9 mmol), isocianato de tosilmetilo (14,76 g, 75,6 mmol) y 1,2-dimetoxietano (400 ml) se agita en nitrógeno a 0°C en un baño con hielo mientras se añade una solución de *t*-BuOK en THF (1,0 M, 15,1 mmol) lentamente mediante una jeringa. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente con agitación durante un periodo de 5 horas. El contenido se enfría de nuevo a 0°C en un baño con hielo y se añade agua (10,0 ml) para inactivar la reacción. El disolvente se retira mediante evaporador rotatorio y EtOAc (100 ml) y se añade NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) al recipiente. Las fases se separan y la orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto (3,5 g, 27,6 mmol, 41%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 1,97 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 - 2,73 (m, 4 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H).

## Etapa b intermedio 42

20

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

Una solución de tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (197 mg, 1,55 mmol) y THF (2,0 ml) se añade lentamente mediante una jeringa a una mezcla de KHMDS (324 mg, 1,63 mmol) en THF (3,0 ml), agitando a -78°C en nitrógeno. La temperatura se mantiene a -78°C durante 30 min., antes de que una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (222 mg, 1,64 mmol) en THF (1,0 ml) se añada lentamente al recipiente. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas antes de ser inactivada con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. El disolvente se retira mediante evaporador rotatorio y se añaden EtOAc (10,0 ml) y agua (10,0 ml). Las fases se reparten y la orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra para dar el producto (252 mg, 1,04 mmol, 67%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ ppm 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,57 - 2,72 (m, 4 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,41 (dd, *J*=9,96, 1,76 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J*=8,59, 5,86 Hz, 1 H).

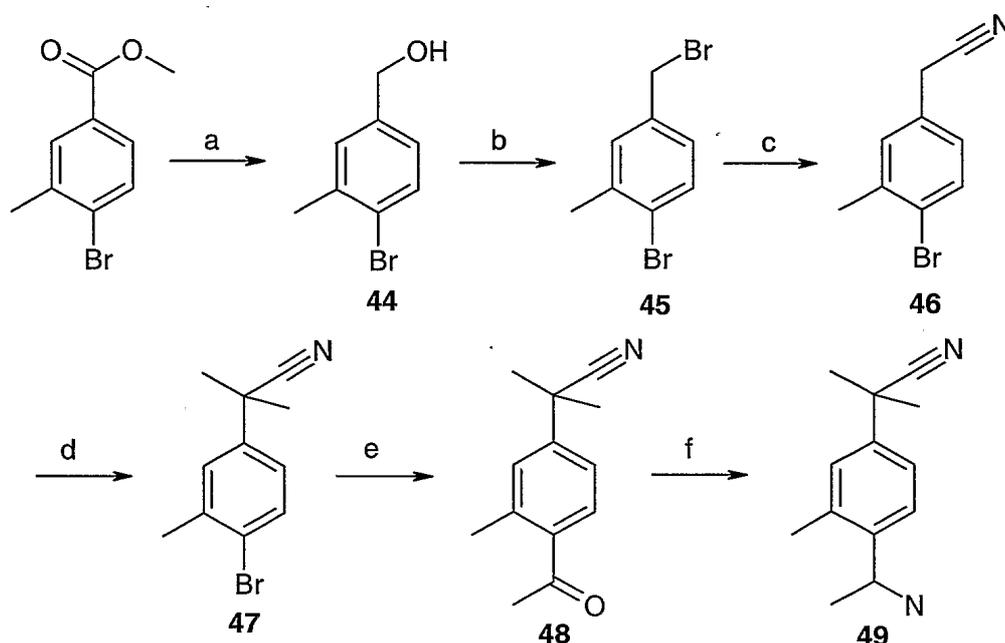
## Etapa c intermedio 43

35 4-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo

Se agita 4-(4-ciano-3-metilfenil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (983 mg, 4,06 mmol) en THF (40,0 ml) a -78°C en nitrógeno como una solución 1,6 M de metililitio en Et<sub>2</sub>O y se añade lentamente mediante una jeringa al recipiente. Los contenidos se agitan durante 3 horas a -20°C antes de ser inactivados con MeOH (40,0 ml) y calentados a temperatura ambiente. Se añade NaBH<sub>4</sub> (460 mg, 12,2 mmol) lentamente a 0°C en un baño con hielo y la mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se añade HCl 1,0 N acuoso hasta que se alcanza un pH de 3,0 y el disolvente se retira mediante evaporador rotatorio. Al residuo se le añade HCl acuoso concentrado (3,0 ml) y la mezcla se agita durante 16 horas. Los contenidos se neutralizan con NaOH acuoso 1,0 M y se añade EtOAc (40,0 ml). Las capas se separan y la orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) (253 mg, 1,05 mmol, 26%).

45

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



## 5 Etapa a intermedio 44

## (4-Bromo-3-metilfenil)metanol

Se disuelve 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (17,0 g, 74,2 mmol) en THF anhidro (100 ml). La solución se enfría a 0°C y se añade una solución 2 M de hidruro de litio aluminio en THF (40 ml) a la mezcla. La solución se deja en agitación 30 min., a esta temperatura. Una solución de HCl frío se añade a continuación gota a gota a la mezcla de reacción hasta la disolución del complejo de aluminio. El producto deseado se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra al vacío, para proporcionar el producto esperado (4-bromo-3-metilfenil)metanol (14,4 g, 97%) como un aceite de color amarillo transparente, puro por RMN protónica, y se usa tal cual en la siguiente etapa. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,89 - 7,10 (m, J=8,20, 1,56, 0,59 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=8,20 Hz, 1 H)

## Etapa b intermedio 45

20

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

Se disuelve (4-Bromo-3-metilfenil)metanol (14,4 g, 71,6 mmol) se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (150 ml) y se añade CBr<sub>4</sub> (26,1 g, 79,0 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade PPh<sub>3</sub> (20,7 g, 79,0 mmol) en pequeñas partes. La mezcla de reacción se agita 2 h y el óxido de trifenilfosfina que se forma se elimina por filtración y el disolvente se retira al vacío. El semisólido resultante se filtra sobre una almohadilla de gel de sílice y se aclara con hexano/EtOAc (9:1) para proporcionar el producto esperado 1-Bromo-4-(bromometil)-2-metilbenceno como un aceite transparente contaminado con bromoformo que se utiliza directamente en la siguiente etapa. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 4,39 - 4,44 (m, 3 H) 7,07 (dd, J=8,20, 2,34 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=1,17 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,20 Hz, 1 H)

## Etapa c intermedio 46

35

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

1-Bromo-4-(bromometil)-2-metilbenceno (45 de producto impuro de la etapa b, 68,2 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) se mezcla y se agita con cianuro potásico (24g, 364 mmol) y bromuro de N-tetra(n-butil)amonio (1,2 g, 3,64 mmol) en agua destilada (500 ml). Esta mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 6 h. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 0 al 30% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetonitrilo (12,4 g, 87% en dos etapas) como un aceite de color amarillo transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 7,01 (dd, J=8,50, 2,05 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=1,37 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,20 Hz, 1 H)

## Etapa d intermedio 47

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

5 A una solución agitada de 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetoneitrilo (11,2 g, 53,3 mmol) en DMF anhidro (125 ml) se le añade yoduro de metilo (13,2 ml, 213 mmol). La solución se enfría a 0°C y se añade hidruro sódico (susp. al 60% en aceite, 3,84 g, 160 mmol) en pequeñas partes durante 20 min. La mezcla de reacción se deja a continuación en agitación y se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. A 0°C, a continuación se añade agua (500 ml) lentamente, a continuación se extrae con acetato de etilo que contiene el 10% de hexanos. La capa orgánica se separa, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (12,6 g, 99%) como un aceite de color amarillo transparente que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 2,43 (s, 3 H) 7,14 (dd, J=8,40, 2,34 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,54 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=8,40 Hz, 1 H)

## Etapa e intermedio 48

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

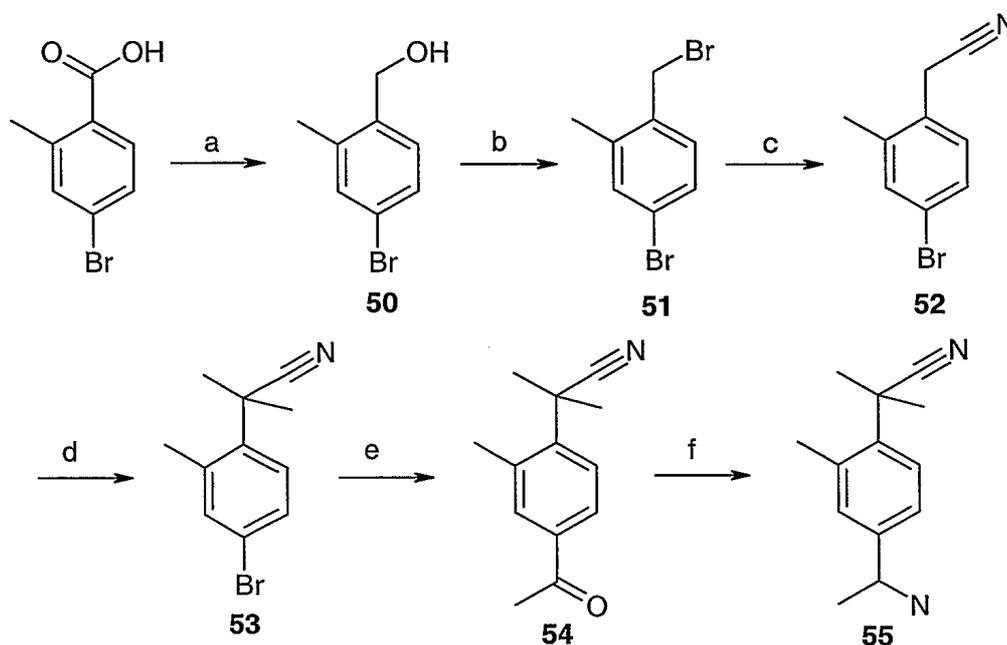
20 A una solución agitada de 2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (5,0 g, 21,0 mmol) en THF anhidro (75 ml) a -100°C se le añade n-butillitio (2 M en c-hexano) (21 ml, 42 mmol). Esta mezcla de reacción se agita a esa temperatura 5 min., a continuación se añade *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (4,33 g, 42 mmol). La solución se calienta a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añade solución saturada de cloruro sódico ácida (30 ml de solución saturada de cloruro sódico, 15 ml de HCl ac al 3%) lentamente y la solución se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica sobre gel de sílice utilizando un gradiente del 0 al 30% de EtOAc en heptano para proporcionar el producto esperado 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1,0 g, 24%). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 7,30 - 7,38 (m, 2 H) 7,70 (d, J=8,01 Hz, 1 H)

## Etapa f intermedio 49

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

35 A una solución agitada de 2-(4-acetil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1,0 g, 4,97 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (40 ml), se le añade isopropóxido de titanio (IV) (3,0 g, 9,95 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación 24 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se añade borohidruro sódico (1,0 g, 19,9 mmol) y la mezcla de reacción se agita y se deja calentar a temperatura ambiente 1 h. A continuación se añade hidróxido de amonio conc. (15 ml) y el óxido de titanio se retira por filtración y se lava con acetato de etilo. El filtrado se extrae con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2 metilpropanonitrilo (1,0 g, 99%) como un aceite de color amarillo transparente. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,33 (d, J=6,64 Hz, 3 H) 1,44 (s, 2 H) 1,70 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 4,34 (c, J=6,44 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=8,20, 2,15 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,20 Hz, 1 H)

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



## 5 Etapa a, intermedio 50

## (4-Bromo-2-metilfenil)metanol

Se disuelve ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (11,1 g, 51,6 mmol) en THF anhidro (11,2 ml). La solución se enfría a 0-5°C y se añade una solución 1 M de  $\text{BH}_3$  en THF (103 ml) a la mezcla. La solución se deja en agitación 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añade agua fría (20 ml) y la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (120 ml). La fase acuosa se extrae con éter dietílico (3 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran al vacío. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano/EtOAc de 95:5 a 70:30, para proporcionar el producto esperado (4-bromo-2-metilfenil)metanol (10,4 g, 100%) como un aceite transparente.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, CLOROFORMO-D):  $\delta$  7,36-7,30 (2H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 4,65(2H, s) 2,32 (3H, s).

## Etapa b intermedio 51

20

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

Se disuelve (4-bromo-2-metilfenil)metanol (10,4 g, 51,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (150 ml) y se añade  $\text{CBr}_4$  (18,8 g, 56,8 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0-5°C y se añade  $\text{PPh}_3$  (14,9 g, 56,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche y a continuación se añade hexano/EtOAc (9:1) (250 ml) con agitación vigorosa. El óxido de trifenilfosfina que se forma durante la reacción se elimina por filtración y los filtrados se concentran al vacío. El aceite resultante se purifica en una almohadilla de gel de sílice con hexano/EtOAc (8:2). El disolvente se retira en un evaporador rotatorio y el bromoformo se retira por destilación al vacío (15 mm Hg, p.e.: 40-50°C) para proporcionar el producto esperado 1-bromo-4-(bromometil)-3-metilbenceno (13,23 g, 97%) como un aceite de color amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, CLOROFORMO-D):  $\delta$  7,37-7,27 (2H, m), 7,17 (1H, d,  $J=8,1$  Hz), 4,45 (2H, s), 2,39 (3H, s).

## Etapa c intermedio 52

35

## 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetronitrilo

Se disuelve 1-bromo-4-(bromometil)-3-metilbenceno (13,2 g, 50,1 mmol) en DMF (65 ml). La mezcla de reacción se enfría a 0-5°C y se añade  $\text{NaCN}$  (3,66 g, 74,6 mmol) seguido por agua (8 ml). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y se añade agua (170 ml) seguida por  $\text{NaHCO}_3$  sat. (130 ml) y hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1) (150 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1) (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (170 ml), se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetronitrilo (9,76 g, 93%) como un aceite de color naranja.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, CLOROFORMO-D):  $\delta$  7,40-7,32 (2H, m), 7,23 (2H, d,  $J=8,2$  Hz), 3,61 (2H, s), 2,32 (3H, s).

## Etapa d intermedio 53

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

5 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetronitrilo (3,93 g, 18,8 mmol) en DMF anhidro (35 ml) se le añade yoduro de metilo (2,45 ml, 39,4 mmol). La solución se enfría a 0°C y se añade hidruro sódico (susp. al 60% en aceite, 1,47 g, 61,1 mmol) en 3 partes iguales durante 20 min. La mezcla de reacción se deja a continuación en agitación y se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se convierte en una pasta  
10 espesa de color marrón-naranja. A 0°C, se añade agua (50 ml) a continuación lentamente y la solución se extrae con una solución 2:1 de hexano/Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3,1 g, 66%) como un aceite de color amarillento transparente. 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,40-7,30 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 2,63 (3H, s), 1,77 (6H, s).

## Etapa e intermedio 54

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

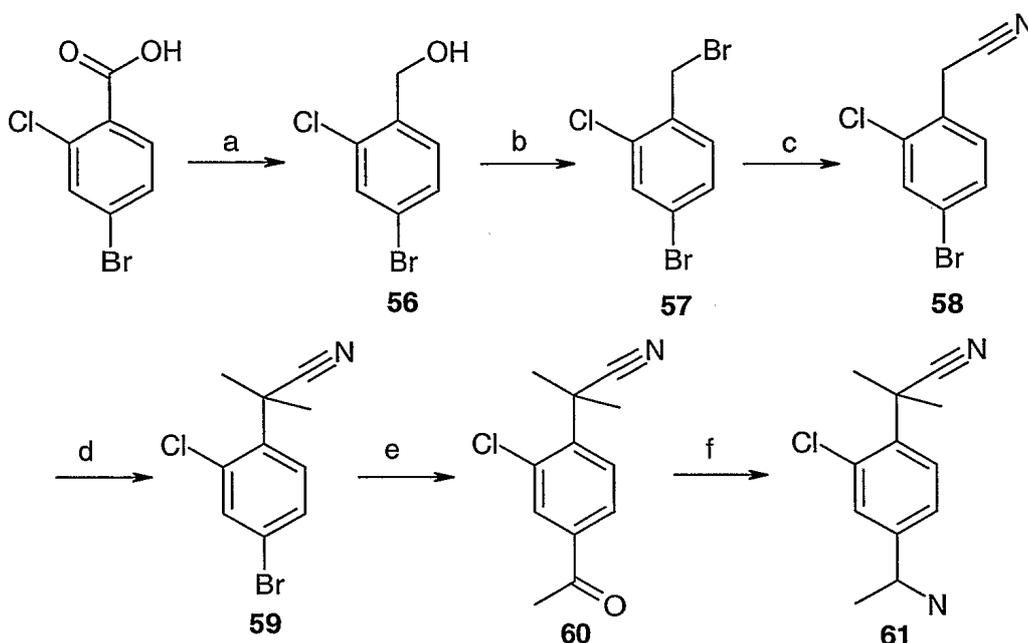
20 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3,1 g, 13,0 mmol) en THF anhidro (75 ml) a -78°C se le añade *n*-butillitio (2 M en *c*-hexano) (7,16 ml, 14,3 mmol). Esta mezcla de reacción se agita a esa temperatura 10 min., a continuación se añade *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (2,77 ml, 26,0 mmol) y la solución se calienta a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añade lentamente solución saturada  
25 de cloruro sódico ácida (30 ml de solución saturada de cloruro sódico, 15 ml de HCl en solución acuosa al 3%) y la solución se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente del 5 al 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el producto esperado 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1,77 g, 68%) como un aceite de color amarillento. 1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,84-7,74 (2H, m), 7,43-7,40 (1H, m),  
30 2,70 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,81 (6H, s).

## Etapa f intermedio 55

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

35 A una solución agitada de 2-(4-acetil-2-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1,77 g, 8,80 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (45 ml) se le añade isopropóxido de titanio (IV) recién destilado (5,20 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación 18 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se añade borohidruro sódico (500 mg, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que no se desprenda más gas y a continuación a  
40 temperatura ambiente 3 h. A continuación se añade agua (25 ml) y el óxido de titanio se retira por filtración en un embudo Buchner. El filtrado se extrae con EtOAc (3 x 100 ml) (se añade solución saturada de cloruro sódico (10 ml) para ayudar a la separación entre ambas capas) y las capas orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. El producto impuro resultante (que contenía agua) se disuelve en Et<sub>2</sub>O (75 ml), se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. Se añade HCl 5-6 N en 2-propanol (2,2 ml) lentamente  
45 al filtrado bien agitado. El precipitado de color blanco resultante se filtra en un embudo Buchner y se seca al vacío para proporcionar el producto esperado 2-[4-(1-aminoetil)-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (1,58 g, 75%) como un sólido de color blanco. 1H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44-7,37 (2H, m), 4,97 (3H, s), 4,52 (1H, q, J = 6,9 Hz), 2,75 (3H, s), 1,86 (6H, s), 1,69 (3H, d, J = 6,9 Hz).

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



## 5 Etapa a intermedio 56

## (4-Bromo-2-clorofenil)metanol

A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (4,27 g, 18,1 mmol) en tetrahidrofurano (39 ml) a 0°C, se le añade complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF) (36,3 ml, 36,3 mmol). La mezcla de reacción se agita 16 h a temperatura ambiente. A 0°C, se añade lentamente agua y a continuación también se añade lentamente NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La solución resultante se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: Hexanos/EtOAc de 85:15 a 70:30) para proporcionar el producto esperado (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4,34 g, 108%). 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,90 (1H, t, J = 6,3 Hz).

## Etapa b intermedio 57

20

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

A una solución agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4,34 g, 19,6 mmol) en diclorometano (98 ml) a 0°C, se le añade tetrabromuro de carbono (6,5 g, 19,6 mmol) y trifenilfosfina (5,14 g, 19,6 mmol). La mezcla de reacción se agita 16 h a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se retira y el sólido impuro se suspende en hexanos/EtOAc 9:1 (100 ml) y se filtra sobre una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se aclara con hexanos/EtOAc 9:1 (100 ml) y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el producto esperado 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno (7,19 g, 129%) contaminado con bromoformo. 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,53 (2H, s).

30

## Etapa c intermedio 58

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

A una solución agitada de 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenceno (7,19 g, 25,3 mmol) en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml) se le añade bromuro de tetrabutilamonio (0,82 g, 2,53 mmol). A continuación se añade cianuro potásico (4,94 g, 75,8 mmol) en agua (60 ml). La solución resultante se agita 4 h a temperatura ambiente y rápidamente se vuelve naranja. A continuación se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac., y la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtra sobre una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se aclara con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (5,38 g, 92%) contaminado con bromoformo. 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,60 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,79 (2H, s).

40

## Etapa d intermedio 59

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

5 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-clorofenil)acetronitrilo (1,11 g, 4,82 mmol) en DMF anhidro (7,6 ml) se le  
 añade yoduro de metilo (0,63 ml, 10,1 mmol). La solución se enfría a 0°C y se añade hidruro sódico (susp. al 60% en  
 10 aceite, 0,63 g, 15,7 mmol) en 5 partes durante 1 h. La mezcla de reacción se deja a continuación en agitación para  
 calentarse lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se convirtió en una pasta espesa y de color  
 marrón y naranja. A continuación se añade lentamente agua (20 ml) y la solución se extrae con una solución 3:1 de  
 15 hexano/Et<sub>2</sub>O (3 x 25 ml). La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>,  
 se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica mediante cromatografía ultrarrápida  
 (eluyente: Hex/EtOAc de 9:1 a 8:2) para proporcionar el producto esperado 2-(4-bromo-2-clorofenil)-2-  
 metilpropanonitrilo (0,79 g, 63%). 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J  
 = 8,5, 2,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 1,85 (6H, s).

## Etapa e intermedio 60

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

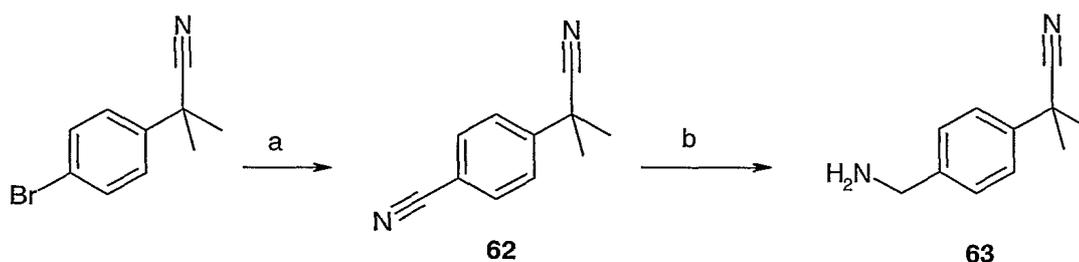
20 A una solución agitada de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (2,85 g, 11,0 mmol) en THF anhidro (60 ml)  
 a -78°C se le añade n-butillitio (2 M en c-hexano) (6,1 ml, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta  
 temperatura 10 min., a continuación se añade N-metoxi-N-metil-acetamida (2,34 ml, 22,0 mmol) puro y la solución se  
 25 agita 10 min., a -78°C y a continuación se calienta a temperatura ambiente durante otra hora. A continuación se  
 añade lentamente solución saturada de cloruro sódico ácida (60 ml) y la solución se extrae con EtOAc (3 x 60 ml).  
 La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica  
 mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: Hex/EtOAc de 1:0 a 7:3) para proporcionar el producto esperado 2-(4-  
 30 acetil-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (1,57 g, 64%) como un aceite de color amarillo. 1H RMN (300 MHz,  
 CLOROFORMO-D): δ 7,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,56 (3H, s),  
 1,85 (6H, s).

## Etapa f, intermedio 61

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

35 A una solución agitada de 2-(4-acetil-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo (1,57 g, 7,08 mmol) en solución de amoníaco  
 7 M en metanol (35 ml) se le añade isopropóxido de titanio (IV) recién destilado (4,2 ml, 14,2 mmol). La mezcla de  
 reacción se deja en agitación 18 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C, se añade borohidruro sódico  
 40 (0,40 g, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 0°C hasta que no se desprenda más gas y a continuación a  
 temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se añade agua (40 ml) y el óxido de titanio se retira por filtración  
 en un embudo Buchner. El filtrado se extrae con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentran  
 a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en Et<sub>2</sub>O (200 ml), se lava con solución saturada de cloruro  
 45 sódico, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. A esta solución se le añade a continuación HCl 5 N en 2-propanol  
 (1,8 ml, 8,85 mmol). El precipitado resultante se filtra en un embudo Buchner y se seca para proporcionar el  
 clorhidrato de 2-(4-(1-aminoetil)-2-clorofenil)-2-metilpropanonitrilo deseado (1,17 g, 64%) como un sólido de color  
 blanco. 1H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,69 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,68 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 4,53  
 (1H, q, J = 6,8 Hz), 1,90 (6H, s), 1,66 (3H, d, J = 6,9 Hz), 13C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 142,5, 140,2, 136,0, 132,0,  
 130,1, 127,9, 52,0, 37,8, 28,4, 21,3.

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



Etapa a, intermedio 62

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

5 Se disuelve 2-metil-2-(4-metilfenil)propanonitrilo (3,51 g, 15,7 mmol) en DMF seco (10 ml). Se añaden  $Zn(CN)_2$  (2,02 g, 17,2 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (906 mg, 5% molar) y la mezcla se calienta a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y el sólido se recupera por filtración. El residuo sólido se disuelve en metanol, se filtra para retirar impurezas insolubles, se concentra al vacío y se purifica mediante MPLC en fase normal ( $SiO_2$ , hexano a EtOAc), dando 4-(1-ciano-1-metiletil)benzonitrilo (2,28 g, 13,4 mmol, 85%) como sólido de color blanco.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,70 (s, 6 H) 7,73 (dt,  $J=8,64$ , 2,03 Hz, 2 H) 7,92 (dt,  $J=8,69$ , 2,00 Hz, 2 H).

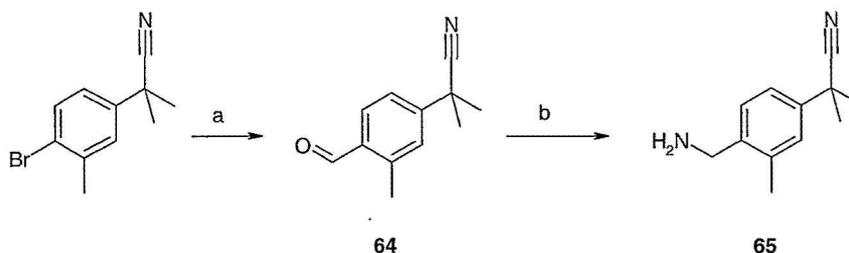
Etapa b, intermedio 63

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

15 Se disuelve 4-(1-ciano-1-metiletil)benzonitrilo (2,28 g, 13,41 mmol) en THF seco y la solución se enfría a 0°C. Se añade Red-Al (solución al 85% en tolueno, 2,62 ml, 13,41 mmol de hidruro) y la reacción se agita a 0°C durante 4 horas. La mezcla se inactiva con metanol y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en  $CH_2Cl_2$ , se lava con 2 partes de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica mediante MPLC de fase normal ( $SiO_2$ , DCM a DCM/MeOH 3:1), dando 2-[4-(aminometil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (900 mg, 5,17 mmol, 39%) como un aceite incoloro.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,68 (s, 6 H) 4,00-4,05 (m, 2 H) 7,55 (q,  $J=8,59$  Hz, 4 H) 8,35 (s ancho, 2 H).

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

25



Etapa a, intermedio 64

30 2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo

Se disuelve 2-(4-bromo-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (3,31 g, 13,9 mmol) en THF seco (80 ml). La mezcla se enfría a -78°C y se añade *tert*-BuLi (1,7 M en pentano, 18 ml, 30,6 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se inactiva con DMF (10 ml), los volátiles se evaporan y el residuo se purificó mediante MPLC de fase normal ( $SiO_2$ , heptano a heptano/EtOAc 3:1), dando 2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo (1,89 g, 10,2 mmol, 73%) como un líquido incoloro.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,70 (s, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 7,49 (s, 1 H) 7,55 (dd,  $J=8,01$ , 2,15 Hz, 1 H) 7,86 (d,  $J=7,81$  Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Etapa b, intermedio 65

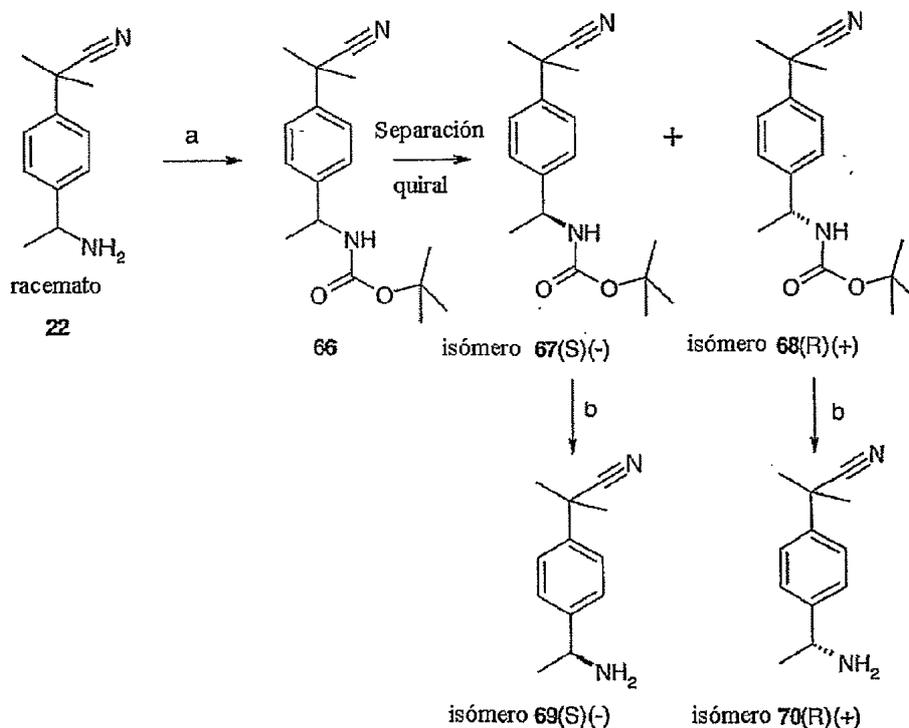
40

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

Se disuelve 2-(4-formil-3-metilfenil)-2-metilpropanonitrilo 1,89 g, 10,2 mmol en 50 ml de  $NH_3$  7 M en MeOH. Se añade  $Ti(OiPr)_4$  (6 mmol, 20 mmol) y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añade  $NaBH_4$  (0,6 g, 15 mmol) y la reacción se deja a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactiva mediante la adición de 25 ml de  $NH_4OH$  2 M. El precipitado resultante se elimina por filtración y se lava con EtOAc. Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad, dando 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (1,325 g, 7,09 mmol, 87%). El producto impuro se utiliza sin purificación adicional.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 1,64 (s, 6 H, primer rotámero) 1,65 (s, 6 H, segundo rotámero) 2,28 (s, 3 H, primer rotámero) 2,29 (s, 3 H, segundo rotámero) 3,32 (s ancho, 2 H) 3,67 (s, 2 H, primer rotámero) 3,68 (s, 2 H, segundo rotámero) 7,24 - 7,27 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H).

50

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



5

Etapa a, intermedios 66, 67 y 68.

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

10 A una solución agitada de clorhidrato 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo racémico (1 g, 3,97 mmol) en THF (12 ml) se la añade Et<sub>3</sub>N (2,22 ml, 15,9 mmol). Se añade carbonato de di-terc-butilo (0,87 g, 3,97 mmol) en THF (2 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 18 h. La mezcla resultante se filtra sobre una almohadilla de gel de sílice y se aclara con una solución 1:1 de EtOAc y hexano. El filtrado se concentra a presión reducida y el producto impuro se deja reposar hasta que se solidifica. Este último se purifica por

15 recristalización en 30 ml de hexano para proporcionar el compuesto deseado N-[1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (0,87 g, 68%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,44-7,41 (2H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 4,80 (2H, s), 1,71 (6H, s), 1,44 (3H, s) 1,42 (9H, s).

20 Los dos enantiómeros **67** y **68** se separan en una columna quiral CHIRALPAK® AY® utilizando una mezcla de 9:1 Hexano:IPA de eluyente a 25°C con detector UV ajustado a 220 nm. Los dos enantiómeros tenían valores de medición de rotación óptica [α]<sub>D</sub> = -76,2° (1,36, MeOH) para el isómero **67** y de [α]<sub>D</sub> = +78,7° (c=1,20, MeOH) para el isómero **68**.

25 Etapa b, intermedio **69** (el mismo procedimiento se lleva a cabo para obtener **70** a partir de **68**).

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

30 Se añade cloruro de hidrógeno (34,7 ml, 138,70 mmol) 4 M en dioxano a una solución de (-)-N-[1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo **67** (8,00 g, 27,74 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y el disolvente se concentra a sequedad. El residuo se suspende en EtOAc (45 ml) y se agita durante 1 hora. El sólido se recoge y se seca al aire para proporcionar la sal de HCl de (S)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (6,08 g, 97%) como un sólido de color blanco. El material se suspende en MTBE (80 ml) y se añade NaOH 2 M (40 ml). La mezcla se agita suavemente durante 1 hora y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con MTBE (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>

35 anhidro y el disolvente se concentra para proporcionar el producto esperado S(-)-2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (4,88 g, 93%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,39 (d, J=6,64 Hz, 3 H) 1,53 - 1,63 (m, 2 H) 1,68 - 1,76 (m, 6 H) 4,14 (q, J=6,64 Hz, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 188,9. [α]<sub>D</sub> = -21,0° (1,44, EtOH)

Para el otro isómero **70** obtenido mediante el procedimiento tal como se ha descrito anteriormente [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +19,0° (c=0,39, EtOH) Confirmación de la configuración absoluta del intermedio **69** y **70** utilizando *Dicroísmo circular vibracional* (VCD).

#### 5 Breve descripción:

Esta técnica implica el cálculo de los espectros de VCD de los enantiómeros puros para los cuales es necesario determinar la configuración absoluta. Estos espectros calculados se comparan a continuación con los espectros de VCD experimentales obtenidos de las sustancias quirales. La coincidencia de características espectrales específicas constituye una confirmación de la configuración absoluta de los enantiómeros.

#### Simulaciones espectrales computacionales:

Se llevó a cabo una búsqueda sobre mecánica molecular Monte Carlo de conformeros de baja energía para **69** utilizando *MacroModel* con la interfaz gráfica *Maestro* (Schrödinger Inc.). Los 12 conformeros de energía más baja identificados se utilizan como puntos de partida y se minimizan utilizando teoría del funcional de la densidad (DFT) en *Gaussian03*.

Se determinaron estructuras optimizadas, frecuencias/intensidades vibracionales armónicas, resistencias rotacionales de VCD, y energías libres en STP (incluyendo energías en punto cero) para cada uno de los conformeros. En estos cálculos, se utilizó el funcional de densidad de intercambio-correlación de aproximación del gradiente generalizado (GGA) de B3LYP. Específicamente, la GGA es la combinación del funcional de intercambio de Becke (el funcional de intercambio híbrido HF/DFT de 3 parámetros [B3]) {Becke, A. D. J. Chem. Phys. 93, 98, 5648} con el funcional de correlación dinámica de Lee, Yang, y Parr (LYP) {Lee, C; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. Rev. B 1988, 37, 785}. Se utilizó el ajuste de base 6-31G\* (Hariharan, P.C.; Pople, J.A. Theor. Chim. Acta, 1973, 28, 213). Se generan espectros de Infrarrojos y VCD para cada conformero a partir de los archivos de salida de Gaussian 03 utilizando uno de diversos programas de software para ajustar las formas de línea Lorentziana (anchura de la línea de 5 cm<sup>-1</sup>) a los espectros computados. De esta manera, pueden realizarse comparaciones directas entre espectros simulados y experimentales.

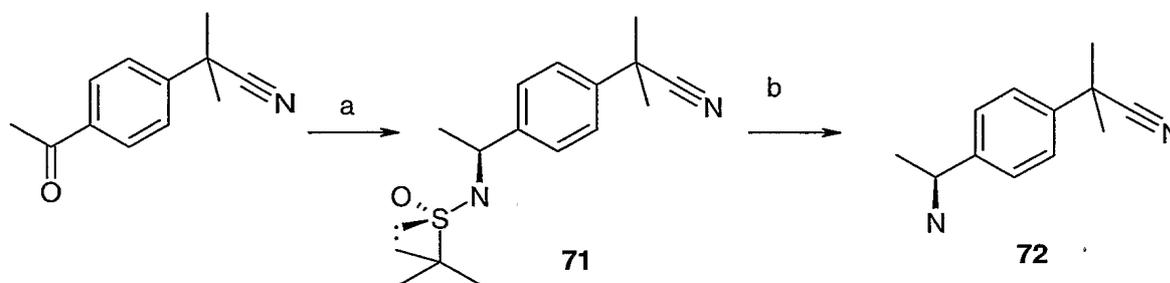
#### Parte experimental:

Se disolvieron 30 mg de **69** y **70**, respectivamente, en 0,28 ml de d<sub>6</sub>-dmsó. Las soluciones se cargaron individualmente en una célula infrarroja de BaF<sub>2</sub> de 0,1 mm para análisis de 4 cm<sup>-1</sup> de resolución utilizando una fuente doble de 5 horas, protocolo de barrido VCD. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el instrumento ChirallR™ de BioTools, Inc. El instrumento incorporaba un único modulador foto-elástico ajustado para modulación por polarización a 37,024 kHz con retardo de λ/4 (optimizado para adquisición de la región espectral centrada alrededor de 1400 cm<sup>-1</sup>). Se utilizó amplificación bloqueada con una constante temporal de 30 μs, y un filtro de paso alto de 20 kHz y uno de paso bajo de 4 kHz.

#### Resultados:

La comparación de los espectros infrarrojos de dicroísmo circular vibracional (VCD) con espectros de VCD predichos (obtenidos a través de cálculos teóricos de mecánica molecular y del funcional de la densidad) indicaban que la estructura era coherente con la configuración S propuesta para el intermedio **69** y al configuración R para el intermedio **70**.

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



Etapa a, intermedio **71**

*N*-{(S,S)-1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}2-metilpropano-2-sulfonamida.

En un mfr de 3 bocas de 500 ml equipado con un termómetro, entrada de nitrógeno, un tabique de caucho y una

5 barra agitadora magnética se cargan 8,13 g (36,93 mmol, que se suponía que contenía el 85% en peso de la cetona solamente) de la arilmetilcetona y (S)-(-)-t-butilsulfamida (4,47 g, 1 eq). El conjunto se lava abundantemente con nitrógeno. Se añade THF anhidro (82 ml, 10 partes en peso del peso de producto impuro) y la solución resultante se agita moderadamente en nitrógeno. A esta solución se le añade  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (15,32 ml, 2 eq) mediante una jeringa. La solución de color amarillo oscuro resultante se calienta en nitrógeno a un reflujo suave con agitación moderada y se mantiene durante ~24 horas (se observa una formación de espuma secundaria de la mezcla de reacción). El análisis por  $^1\text{H}$  RMN muestra que la reacción está completa.

10 La mezcla de reacción se enfría en primer lugar a temperatura ambiente y a continuación a 0-5°C mediante inmersión en un baño de agua con hielo. A esta mezcla se le añade borohidruro sódico (2,1 g, 1,5 eq) (atención: se observan formación de espuma moderada y una exotermia de 3 a 10°C). La mezcla de reacción resultante se agita a 0-5°C durante otras 5 horas y a continuación se le deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche (~14 horas). Se retira una muestra para IPC por  $^1\text{H}$  RMN y muestra que toda la cetimina es consumida.

15 La mezcla se enfría a 0-5°C. Se añade acetona (16,3 ml, -6 eq) gradualmente durante 15-20 minutos para consumir el hidruro restante (atención: se observa una exotermia de ~3 a 15°C). Después de que la adición está completa, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Se carga MeOH (2 ml) para poner a prueba la presencia de hidruro residual: no se observa desprendimiento de hidrógeno. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se transfiere a un matraz Erlenmeyer de 500 ml. El mfr se aclara con 160 ml de MTBE. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 5 minutos. Se carga solución saturada de cloruro sódico (10 ml) por partes durante un periodo de 2-3 minutos para inducir precipitación del reactivo de titanio. La suspensión formada se agita vigorosamente durante 30 minutos y a continuación se filtra a través de una gruesa almohadilla de arena. La almohadilla de arena se lava con 3 x 30 ml de MTBE. El filtrado combinado se agita con 150 ml de solución saturada de cloruro sódico durante 1 hora más para producir una mezcla bifásica turbia, que se transfiere a un embudo separador. La capa acuosa inferior se retira y la capa orgánica superior se filtra a través de una almohadilla de celite. El filtrado se evapora a sequedad para dar el producto esperado *N*-{(S,S)-1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,1 g) como un jarabe de color amarillo. Se supone que este material es 100% puro y se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Tal como fue descrito por Ellman (Ellman y colaboradores Tetrahedron, 40 (1999) 6709-6712) el producto impuro consta de una mezcla de 2 diastereómeros en la que predomina uno. La proporción de estos dos isómeros representa el grado de asimetría inducido por el grupo sulfinilo quiral. Habitualmente, la proporción observada para esta reducción variaba entre 92:8 y 95:5, tal como se muestra mediante análisis por HPLC y  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla de producto impuro.

35  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (CLOROFORMO-D)  $\delta$ : 1,26 (s, 9H), 1,53 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,75 (s, 6H), 4,52-4,62 (m, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8 Hz).

#### Etapa b, intermedio 72

40 A un mfr de 250 ml equipado con una barra agitadora magnética que contenía la sulfinamida sustituida (11,1 g, 1 eq, que se suponía que era 100% pura) preparada en la etapa anterior, se le añade dioxano (28,3 ml). La solución resultante se enfría a 0-5°C en un baño de agua con hielo mientras se le agita vigorosamente. A esta solución se carga, mediante una jeringa, HCl en dioxano (28,3 ml, 3 eq) en una parte. Un sólido de color blanco comenzó a precipitar a partir de la solución inmediatamente. La suspensión resultante se agita a 0-5°C (temperatura del baño) durante otros 10 minutos para producir una pasta semilíquida espesa de color blanco. El baño de enfriamiento se retira en este punto. Una pequeña muestra de la mezcla de reacción se retira y se analiza mediante tlc. Toda la sulfinamida de partida se consume.

50 La mezcla se diluye con EtOAc (28,3 ml) y se agita durante otros 5 minutos a temperatura ambiente. El sólido de color blanco se recoge a continuación mediante filtración por aspiración. El matraz se aclara con 2 x 10 ml de EtOAc. La torta de filtración se lava con otros 2 x 10 ml de EtOAc y a continuación se aspira en seco en un chorro de nitrógeno. La torta de filtración se seca adicionalmente a 40-45°C en un horno de vacío durante una noche para dar 4,28 g de un sólido de color blanco cristalino. El análisis de este material mediante espectroscopía de  $^1\text{H}$  RMN mostraba solamente la presencia del clorhidrato de amina deseado.

55 Según la observación de los inventores, la pureza óptica de esta amina quiral, según se correlacionaba directamente con la proporción de los dos precursores de sulfinamida diastereomérica sustituida, variaba entre el 84 y el 90% e.e. Estas cifras suponían que la etapa de tratamiento de HCl final no tiene ningún impacto sobre la pureza óptica de la amina.

60  $^1\text{H}$  RMN 400 MHz (CLOROFORMO-D)  $\delta$  1,20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,70 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,73 (AB q, 1 H, J = 14, 6 Hz), 4,50 (s ancho, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,41 (d, 2H, J = 8 Hz).

65 La sal de HCl de amina (3,12 g, 13,89 mmol, 1 eq) se disuelve en 26 ml de agua en un mfr de 100 ml con agitación magnética suave. Se añade hidróxido sódico 2 M acuoso (7,6 ml, 1,1 eq) a esta solución para ajustar su pH resultante a 13-14, conduciendo a la formación de una emulsión clara. Se carga MTBE (26 ml) en esta emulsión y la mezcla resultante se agita vigorosamente. La capa orgánica superior se recoge y la capa acuosa se diluye con

solución saturada de cloruro sódico (15 ml) seguida por extracción con otros 26 ml de MTBE. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución saturada de cloruro sódico (15 ml) y a continuación se secan sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del agente de secado por filtración y la evaporación del filtrado a sequedad, dio la amina como un aceite claro de color amarillo pálido.

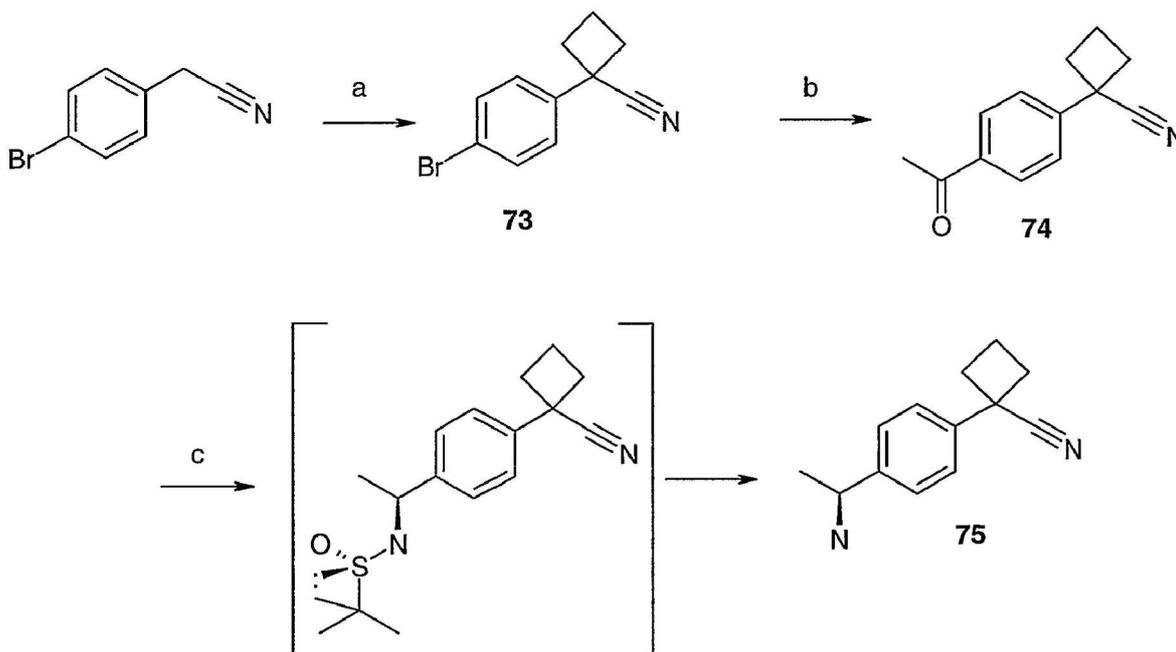
5 El aceite obtenido anteriormente se disuelve en acetona (26 ml) y se agita en nitrógeno. Una solución de ácido (+)-mandélico (2 g, 0,95 eq con la sal de HCl de amina utilizada) en acetona (15 ml) preparada en un recipiente independiente se carga en la amina. El recipiente se aclara con más acetona (5 ml). La precipitación de un sólido cristalino (la sal) se produjo rápidamente para dar una suspensión pesada de color blanco. Esta suspensión se agita durante 15 minutos y a continuación se enfría a 0-5°C y se agita durante otros 30 minutos. El sólido de color blanco se recoge mediante filtración por aspiración y se lava con acetona (2 x 10 ml). La torta se seca en un horno de vacío a 40-45°C durante una noche (-16 horas) para dar 3,67 g (77%) de la sal de ácido (+)-mandélico como un sólido de color blanco cristalino.

15 El análisis por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN del producto aislado anteriormente en cloroformo deuterado indicaba que solamente un enantiómero de la amina está presente.

Un mfr de 2 l equipado con un agitador elevado se carga con la sal de ácido mandélico (50,8 g, 149,3 mmol, 1 eq) y MTBE (1 l, 6,5 partes) para producir una suspensión. A esta suspensión en agitación moderada se le añade una solución de NaOH (1 M, 672 ml, 672 mmol, 4,5 eq). La mezcla bifásica resultante se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos y a continuación se transfiere a un embudo separador. Las capas se separan. La capa acuosa se diluye con 500 ml de solución saturada de cloruro sódico y se extrae con MTBE (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La retirada del agente de secado seguida por evaporación del filtrado a sequedad dio la amina libre como un aceite de color amarillo claro. (27,7g, 99%)

<sup>1</sup>H RMN 400 MHz (CLOROFORMO-D) δ 1,20 (d, 3H, J = 8 Hz), 1,70 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 3,73 (AB cuarteto, 1 H, J = 14, 6 Hz), 4,50 (s ancho, 1H), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,21-7,31 (m, 5H), 7,41 (d, 2H, J = 8 Hz).

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



Etapa a, intermedio 73 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo

35 A una suspensión agitada de hidruro sódico (susp. al 60% en aceite, 12,24 g, 255 mmol) en DMSO anhidro (240 ml) se le añade gota a gota 2-(4-bromofenil)acetoniitrilo (20,0 g, 102 mmol) disuelto en DMSO anhidro (40 ml). Después de 45 min, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade lentamente 1,3-dibromopropano (30,9 g, 15,5 ml, 153 mmol) disuelto en DMSO anhidro (40 ml) para mantener la temperatura por debajo de 45°C. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y se vierte en agua fría (1,2 l). El producto se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 x 100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano:EtOAc (100% a 95:5) para proporcionar el producto esperado 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (9,9 g, 41%) como un aceite de color amarillento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D): δ 7,57-7,49 (2H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 2,89-2,77 (2H, m), 2,66-2,34 (3H, m), 2,15-1,99 (1H, m).

## Etapa b, intermedio 74

## 1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo

5  
 10  
 15  
 A una solución agitada de 1-(4-bromofenil)ciclobutanocarbonitrilo (2,8 g, 11,9 mmol) en THF anhidro (70 ml) a -78°C se le añade n-butilitio (2 M en c-hexano) (7,44 ml, 14,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura 10 min., a continuación se añade *N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (2,50 ml, 23,8 mmol) y la solución se deja calentar a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añade lentamente una mezcla de solución saturada de cloruro sódico (30 ml) y HCl 1 N (15 ml) y la solución se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto impuro se purifica mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de EtOAc en hexano del 0 al 20% para dar 1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo (1,35 g, 57%) como un aceite de color amarillento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ 8,03- (2H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 2,94-2,81 (2H, m), 2,71-2,57 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,57-2,40 (1H, m), 2,18-2,05 (1H, m).

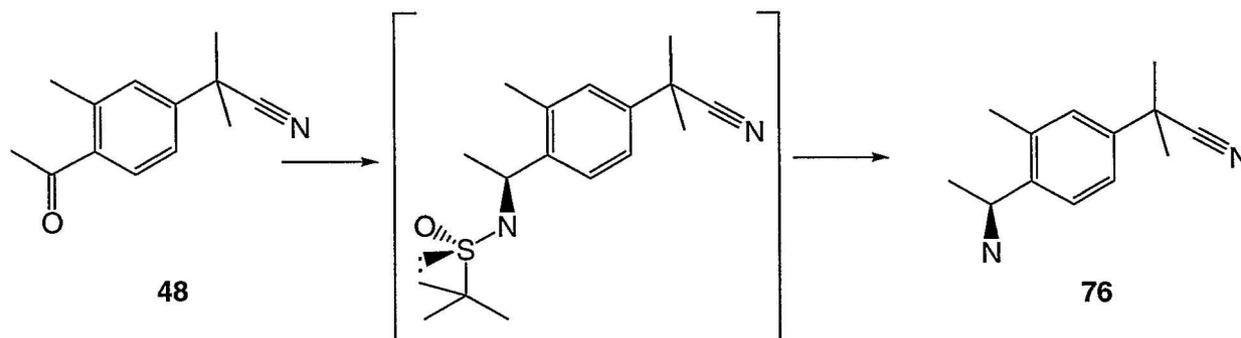
## Etapa c, intermedio 75

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

20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 A 1-(4-acetilfenil)ciclobutanocarbonitrilo (8,6 g, 43,2 mmol) y THF anhidro (85 ml) con (S)-(-)-terc-butilsulfonamida (5,7 g, 1,1 eq) se le añade tetraóxido de titanio (18 ml, 2 eq). La mezcla resultante se calienta a reflujo en nitrógeno y se mantiene a reflujo durante 18 horas. Una parte alícuota se extrae y se analiza para finalización de la reacción.  
 La mezcla se enfría a temperatura ambiente y a continuación a 0-5°C. Se añade borohidruro sódico (2,4 g, 1,5 equivalentes) a la mezcla de reacción en pequeñas partes durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y la agitación a temperatura ambiente continúa durante otras 3 horas.  
 La reacción se inactiva con la adición de acetona (19 ml, 6 eq) y la mezcla resultante se diluye con solución saturada de cloruro sódico (25 ml). Con agitación moderada, se añade MTBE (80 ml) y la agitación continúa durante ~15 minutos. La mezcla bicapa obtenida se filtra a través de un embudo sinterizado relleno de Celite. La capa orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Evaporar esta solución orgánica a sequedad a presión reducida da la sulfamida quiral sustituida deseada como un jarabe viscoso (13,3 g). Este material impuro se utiliza sin purificación adicional.  
 La sulfamida quiral impura (13,3 g) obtenida anteriormente se disuelve en dioxano (130 ml) con agitación moderada en un mfr. A la mezcla resultante se le carga HCl 4 M en dioxano (32,8 ml, 3 eq) y la agitación continúa a temperatura ambiente durante una noche (~16 horas). La mezcla de reacción se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se tritura con EtOAc (100 ml) durante 1 hora. El sólido de color blanco se filtra y se lava. El secado de la torta de filtración en un horno de vacío durante una noche proporciona la amina quiral esperada (-)-1-[4-[1-aminoetil]fenil]ciclobutano-1-carbonitrilo (5,0 g) en su forma de clorhidrato como un sólido de color blanco.  
 Datos de <sup>1</sup>R RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52 (3 H, d, J = 8 Hz), 1,94-2,07 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,55-2,67 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 4,44 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,52 (2H, J = 8,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 - 8,90 (3H, m).

50  
 Antes de la reacción de acoplamiento para obtener los ejemplos quirales finales, la base libre del intermedio 75 se genera utilizando el procedimiento perfilado en la etapa b descrita en la preparación del intermedio 72.

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



A 2-(4-acetil-3-metil-fenil)-2-metil-propanonitrilo (1,47 g, ensayo al 80% estimado => 5,8 mmol) y THF anhidro (12 ml, 10 partes) con (S)-(-)-terc-butilsulfonamida (0,7 g, 1 eq) se le añade tetraetóxido de titanio (2,4 ml, 2 eq). La mezcla resultante se calienta a reflujo en nitrógeno y se mantiene durante 22 horas (durante una noche) seguido por agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. El análisis de la mezcla de reacción indica que la reacción está completa.

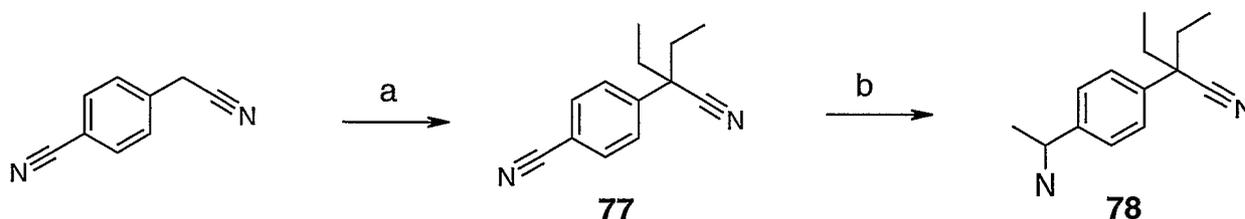
Con agitación moderada, la mezcla de reacción se enfría a 0-5°C (baño de hielo-agua). Se añade borohidruro sódico (0,35 g, 1,5 equivalentes) a la mezcla de reacción en pequeñas partes durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agita durante 3 horas a 0-5°C y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente lentamente. La agitación a temperatura ambiente continúa durante 1 hora más.

Después de enfriar la mezcla a 0-5°C, la reacción se inactiva mediante la adición de acetona (2 ml, 6 eq) y la mezcla resultante se diluye con solución saturada de cloruro sódico (4 ml). Con agitación moderada, se añade MTBE (20 ml) y la agitación continúa durante 10 minutos. Esta mezcla acuosa-orgánica se filtra a través de una almohadilla de celite. La fase orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación de esta solución orgánica a sequedad a presión reducida dio la sulfonamida quiral sustituida deseada como un jarabe viscoso de color amarillo (1,88 g). El espectro de <sup>1</sup>H RMN de este material muestra la presencia de la sulfonamida sustituida deseada como producto fundamental junto con otras impurezas. Se supone que este material impuro obtenido es 100% puro y se utiliza sin purificación adicional.

La sulfonamida quiral impura (0,28 g, 0,4 mmol) obtenida anteriormente se disuelve en dioxano (3 ml) con agitación moderada en un mfr. A la solución formada se le carga HCl 4 M en dioxano (0,7 ml, 3 eq) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos para generar una suspensión pesada de color blanco. Esta suspensión se evapora a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se tritura con EtOAc (10 ml) durante 10 minutos. El sólido de color blanco se recoge por filtración y se lava con más EtOAc. El secado al aire de la torta de filtración a temperatura ambiente da el clorhidrato de amina quiral deseado (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metil-propanonitrilo como un polvo de color blanco (95 mg).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48 (3 H, d, J = 8 Hz), 1,68 (6H, s), 2,39 (3H, s), 4,53 (1H, ABq, J = 16, 8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2 Hz), 7,44 (1H, d de d, J = 8, 2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8 Hz), 6,8 - 9 (m sin resolver, intercambiado con D<sub>2</sub>O).

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



Etapa a intermedio 77

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

Se añaden 4-cianometilbenzonitrilo (1,02 g, 7,18 mmol) y yoduro de etilo (2,25 g, 14,4 mmol) a DMF (20,0 ml), y la solución resultante se enfría a 0°C. Se añade NaH (576 mg, 14,4 mmol) en partes. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y a continuación se agita durante 3 horas. Se añade agua (100 ml), y la fase acuosa se extrae con EtOAc (4 veces con 50,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice Combi-Flash, eluyendo con mezclas de heptano y EtOAc (de 100/0 a 70/30), (936 mg, 5,51 mmol, 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 (t, J=7,42 Hz, 6 H) 1,89 - 2,14 (m, 4 H) 7,64 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,92 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

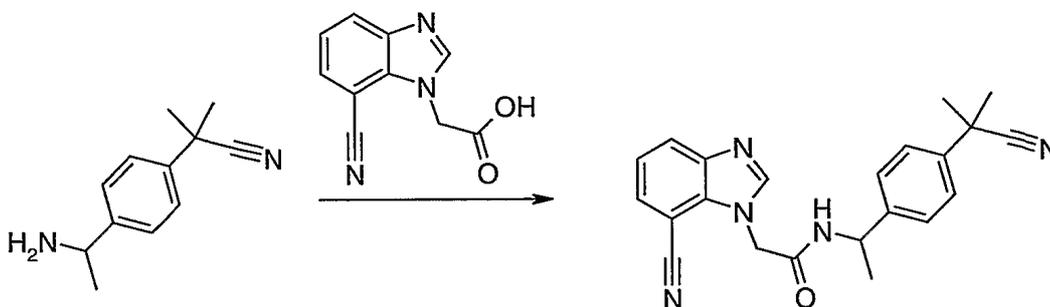
Etapa b intermedio 78

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

Se añade 4-(1-ciano-1-etilpropil)benzonitrilo (936 mg, 5,51 mmol) a THF (20,0 ml), y la solución resultante se enfría a -78°C. Se añade MeLi (3,44 ml, 5,51 mmol), y la solución se agita durante 20 minutos. Se mezcla NaBH<sub>4</sub> (208 mg, 5,51 mmol) en MeOH (20,0 ml) y se añade a la primera solución. La solución resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade HCl 1 N (50,0 ml) seguido por NaOH 1 N (60,0 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (4 veces 50,0 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5u) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, (528 mg, 2,44 mmol, 44%). <sup>1</sup>R RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 (t, J=7,32 Hz, 6 H) 1,22 (d, J=6,45 Hz, 3 H) 1,82 - 2,07 (m, 4 H) 3,97 (c, J=6,64

Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=8,20 Hz, 2 H).

Ejemplo 1:



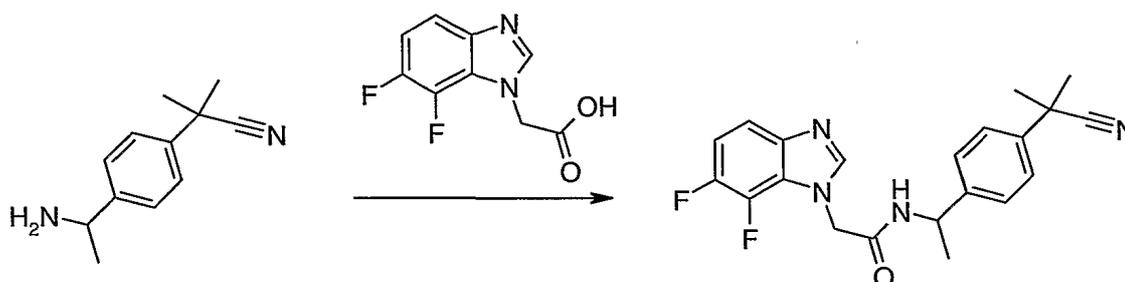
5

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

10 Se mezclan clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo preparado según el esquema 6 (557 mg, 2,49 mmol), ácido (7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acético (500 mg, 2,49 mmol) preparado según el esquema 3 y DMAP (601 mg, 4,97 mmol) en DMF (10,0 ml). Se añade HATU (945 mg, 2,49 mmol), y la mezcla se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra y a continuación se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, Caudal: 27 ml/min, Columna: SynerSi (4  $\mu$ ) Polar RP, 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MeCN, Gradiente utilizado del 40% al 70% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan, se añade NaOH 1 N y el compuesto deseado se extrae con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentran a presión reducida para dar el producto (610 mg, 1,64 mmol, 66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D4)  $\delta$  ppm 1,50 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 4,98 - 5,09 (m, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 3 H) 7,46 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,89 (d, J=7,62 Hz, 1 H), MS [M+H], calculado: 372,2, encontrado: 372,3.

20 Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Inc., Caudal: 18 ml/min, Columna<sup>®</sup>: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -156 (c=8,2, MeOH) y [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +136 (c=13,4, MeOH). El enantiómero (R)(+) no forma parte de la presente invención.

25 Ejemplo 2:



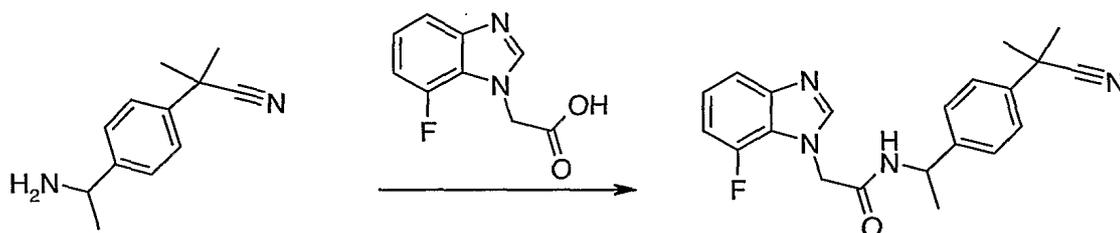
(R)(+) y (S)(-) N-(1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil)-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida.

30 Se sintetiza N-(1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil)-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida según el ejemplo 1 mezclando ácido (6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético (500 mg, 2,36 mmol) preparado según el esquema 2, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (525 mg, 2,36 mmol) preparado según el esquema 6, DMAP (570 mg, 4,71 mmol) y HATU (896 mg, 2,36 mmol) en DMF (10,0 ml). El producto se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, Columna: SynerSi (4  $\mu$ ) Polar RP, 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MeCN, Gradiente utilizado del 40% al 60% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan, se añade NaOH 1 N y el compuesto deseado se extrae con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentran a presión reducida para dar el producto (450 mg, 2,36 mmol, 50%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4)  $\delta$  ppm 1,49 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 5,03 (m, 1 H) 5,20 (m, 2 H) 7,30 (dt, J=11,23, 8,98, 7,32 Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 3 H) 8,56 (s, 1 H) MS [M+H], calculado: 383,2, encontrado: 383,3.

40 HRMS(ESI+) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 383,16779 [M+H]<sup>+</sup> encontrado 383,16782

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Inc., Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = *i*-PrOH (DEA al 0,1%), isocrático 80% A, 30% B. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -160 (c=5,4, MeOH) y [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +164 (c=6,0, MeOH). El enantiómero (R)(+) no forma parte de la presente invención.

45



## Ejemplo 3

5

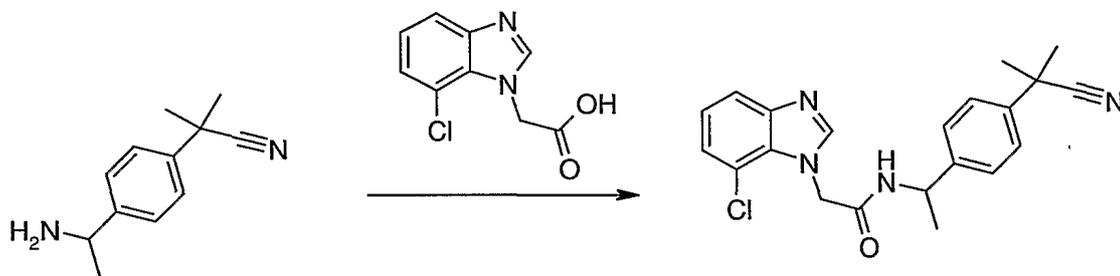
(R)(+) y (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida.

Se sintetiza *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida según el ejemplo 1 mezclando ácido (7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (200 mg, 1,03 mmol) preparado según el esquema 5, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (231 mg, 1,03 mmol) preparado según el esquema 6, DMAP (249 mg, 2,06 mmol) y HATU (391 mg, 1,03mmol) en DMF (4,0 ml). El producto se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MeCN, Gradiente utilizado del 30% al 50% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan, se añade NaOH 1 N y el compuesto deseado se extrae con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentran a presión reducida para dar el producto (226 mg, 0,621 mmol, 60%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,48 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 5,03 (q, J=6,90 Hz, 4 H) 5,09 (d, J=16,99 Hz, 1 H) 5,14 (d, J=16,99 Hz, 1 H) 7,00 (dd, J=11,43, 8,11 Hz, 1 H) 7,20 (td, J=8,11, 4,88 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 8,10 (s, 1 H); MS [M+H], calculado: 365,2, encontrado: 365,3.

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quirral: bombas prep. Gilson, Inc., Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático

## Ejemplo 4:

25

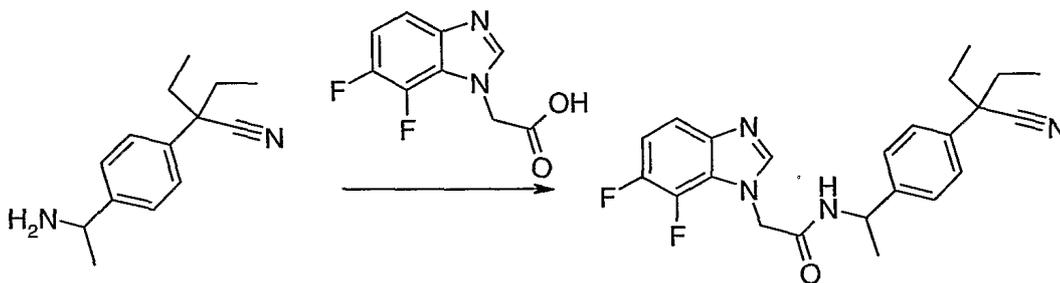


(R) (+) y (S)(-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida.

Se sintetiza *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida según el ejemplo 1 mezclando ácido (7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (100 mg, 0,48 mmol) preparado según el esquema 1, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (107 mg, 0,48 mmol) preparado según el esquema 6, DMAP (115 mg, 0,95 mmol) y HATU (181 mg, 0,48 mmol) en DMF (2.0 ml). El producto se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, Columna: SynerSi (4 μ) Polar RP, 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MeCN, Gradiente utilizado del 40% al 70% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan y se liofilizan para dar el producto deseado como la sal de TFA (50 mg, 0,100 mmol, 21%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,48 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 5,03 (q, J=6,71 Hz, 1 H) 5,21 - 5,34 (m, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 7,38 (d, 2 H) 7,46 (d, 2 H) 7,59 (dd, J=7,52, 1,27 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H); MS [M+H], calculado: 381,1, encontrado: 381,3.

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quirral: bombas prep. Gilson, Inc., Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

## Ejemplo 5:



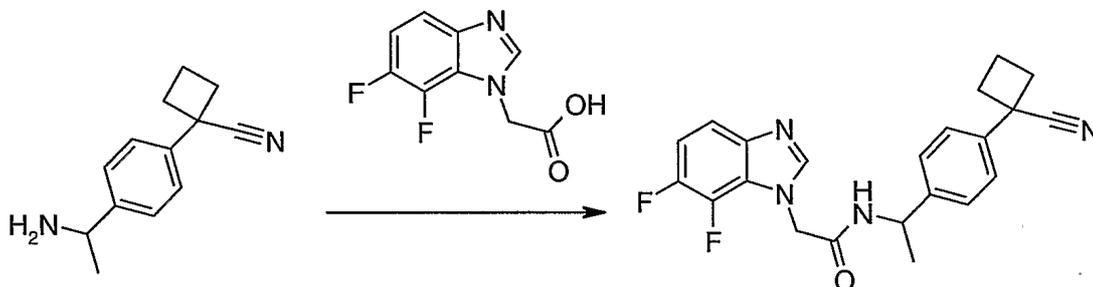
(+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida.

5 Se mezclan 2-[4-(1-aminoetil)fenil]-2-etilbutanonitrilo (520 mg, 2,41 mmol) preparado según el esquema 24, ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (510 mg, 2,41 mmol) preparado según el esquema 2 y Et<sub>3</sub>N (731 mg, 7,22 mmol, 1,00 ml) en MeCN (15,0 ml). Se añade HATU (915 mg, 2,41 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. Se añade NaOH 1 N (40,0 ml), y la fase acuosa se extrae con EtOAc (4 veces 40,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, (804 mg, 1,96 mmol, 81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0,77 (t, J=7,32 Hz, 6 H) 1,40 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,83 - 2,13 (m, 4 H) 4,96 (ddd, J=14,65, 7,23, 7,03 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 7,21 (ddd, J=11,57, 8,93, 7,62 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 4 H) 7,45 (ddd, J=8,84, 3,86, 0,78 Hz, 1 H) 8,19 - 8,22 (m, 1 H) 8,83 (d, J=8,01 Hz, 1 H); MS [M+H], calculado: 411,0, encontrado: 411,3.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel AD 21 x 250 mm (20 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = *i*-PrOH (DEA al 0,1%), α<sub>D</sub>= -149 (c=3,2, MeOH) y α<sub>D</sub> = +178 (c=3,4, MeOH).

20 El enantiómero (R)(+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 6



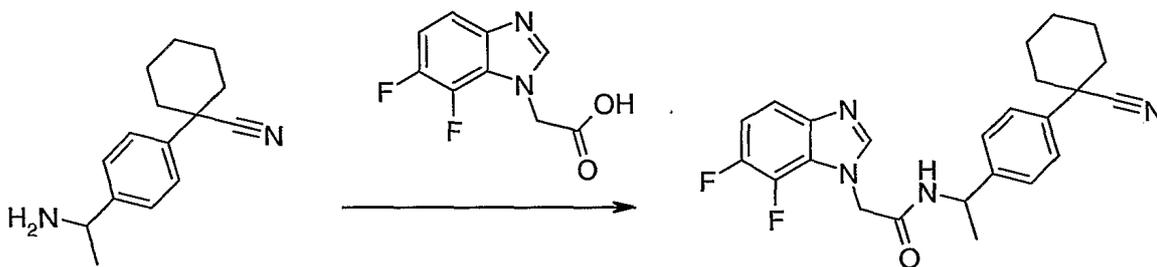
25 (+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida.

30 Se sintetiza *N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il) acetamida según el ejemplo 5 mezclando ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (212 mg, 1,00 mmol) preparado según el esquema 2, 1-[4-(1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo (200 mg, 1,00 mmol) preparado según el esquema 9, Et<sub>3</sub>N (304 mg, 3,00 mmol, 0,418 ml) y HATU (280 mg, 1,00 mmol) en MeCN (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, (220 mg, 0,558 mmol, 56%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 2,16 - 2,34 (m, 1 H) 2,53 - 2,64 (m, 2 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 4,87 - 5,01 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 7,11 - 7,31 (m, 1 H) 7,33 - 7,49 (m, 5 H) 8,19 (s, 1 H) 8,84 (d, J=7,81 Hz, 1 H); MS [M+H], calculado: 395,0, encontrado: 395,2.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), α<sub>D</sub>= -135 (c=0,57, MeOH) y α<sub>D</sub> = +199 (c=4,1, MeOH).

40 El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 7



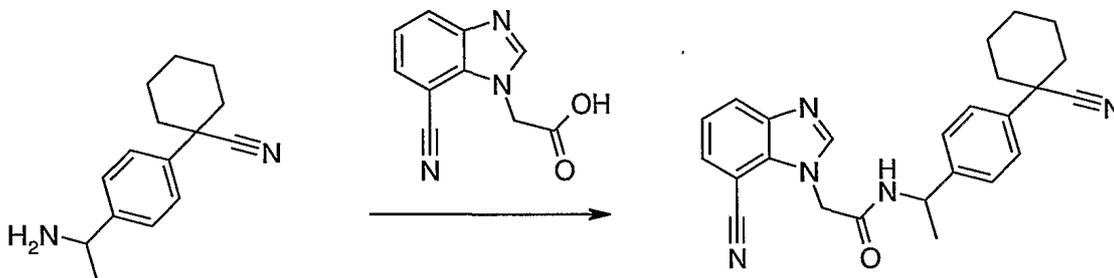
5 (+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida.

Se sintetiza *N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida según el ejemplo 5  
mezclando ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (233 mg, 1,10 mmol) preparado según el esquema 2, 1-  
10 [4-(1-aminoetil)fenil]ciclohexanocarbonitrilo (250 mg, 1,10 mmol) preparado según el esquema 11, Et<sub>3</sub>N (111 mg,  
1,10 mmol, 0,153 ml) y HATU (418 mg, 1,10 mmol) en MeCN (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas  
prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B =  
MeCN, (336 mg, 0,796 mmol, 72%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,23-1,35 (m,  
1H) 1,51 - 1,69 (m, 2 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 4 H) 1,99 - 2,09 (m, 2 H) 4,87 - 5,00 (m, 1 H) 5,07 (s, 2  
H) 7,14 - 7,28 (m, 1 H) 7,37 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 3 H) 8,19 (s, 1 H) 8,83 (d, J=7,81 Hz, 1 H); MS [M+H],  
15 calculado: 424,0, encontrado: 423,3.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x  
250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), α<sub>D</sub>= -151 (c=5,6, MeOH) y α<sub>D</sub>= +194  
(c=2,8, MeOH).

20 El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 8



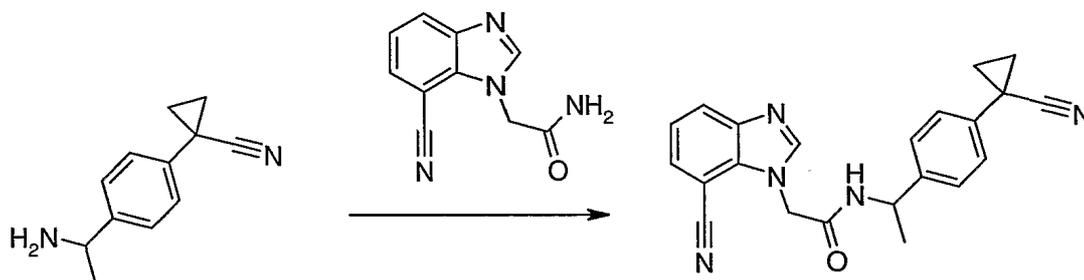
25 (+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil}acetamida según el ejemplo 5  
mezclando ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (216 mg, 1,08 mmol) preparado según el esquema 3, 1-[4-(1-  
30 aminoetil)fenil]ciclohexanocarbonitrilo (246 mg, 1,08 mmol) preparado según el esquema 11, Et<sub>3</sub>N (328 mg, 3,24  
mmol, 0,452 ml) y HATU (411 mg, 1,08 mmol) en MeCN (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep.  
Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN,  
(443 mg, 1,08 mmol, cuantitativa). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 - 1,36 (m, 1 H) 1,39 (d, J=6,84 Hz, 3  
H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 4 H) 1,98 - 2,08 (m, 2 H) 4,88 - 5,02 (m, 1 H) 5,24 (dd,  
35 J=24,61, 17,77 Hz, 2 H) 7,35 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,72 (d, J=7,62 Hz,  
1 H) 8,01 (dd, J=8,20, 0,78 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,85 (d, J=7,81 Hz, 1 H); MS [M+H], calculado: 412,0, encontrado:  
412,3.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x  
40 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), α<sub>D</sub>= -208 (c=2,2, MeOH) y α<sub>D</sub>= +190  
(c=2,4, MeOH).

El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención

## Ejemplo 9



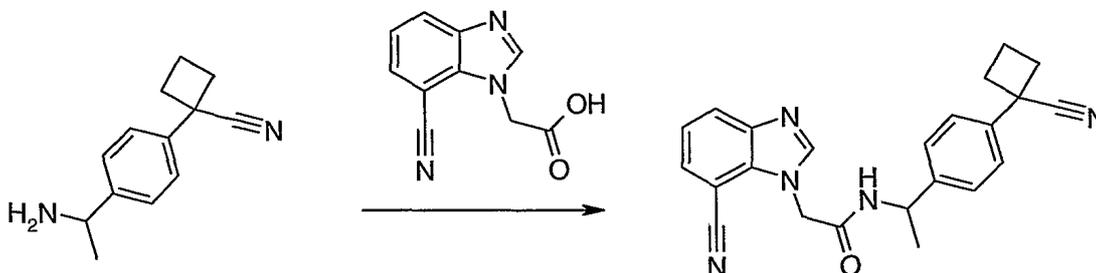
5 (+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil}acetamida según el ejemplo 5  
mezclando ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (86,5 mg, 0,430 mmol) preparado según el esquema 3, 1-[4-  
10 (1-aminoetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (80,0 mg, 0,430 mmol) preparado según el esquema 10, Et<sub>3</sub>N (131 mg,  
1,29 mmol, 0,180 ml) y HATU (163 mg, 0,430 mmol) en MeCN (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas  
prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Synergi Polar (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B  
= MeCN, (23,0 mg, 0,0623 mmol, 14%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,35 (dd, J=7,81, 5,47 Hz, 2  
H) 1,49 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,68 (dd, J=7,42, 5,08 Hz, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 3 H) 6,65 (d, J=7,42 Hz, 1 H) 7,22 (d,  
15 J=8,59 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,96 - 8,06 (m, 2 H); MS  
[M+H], calculado: 370,0, encontrado: 370,0.

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min,  
Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80%  
A:20% B isocrático.

20

## Ejemplo 10



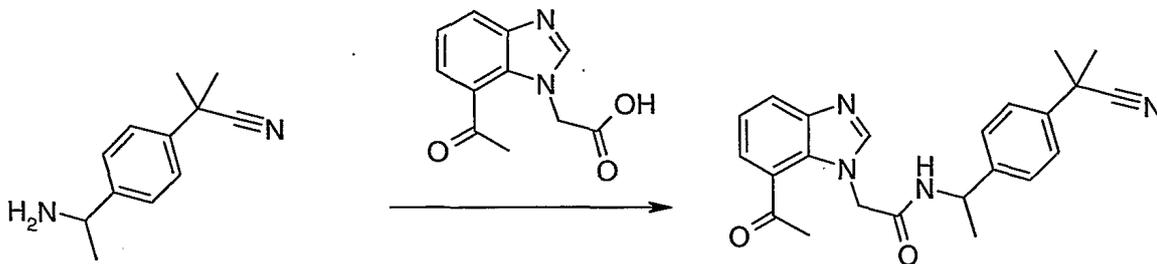
25 (+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil}acetamida según el ejemplo 5  
mezclando ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (95,0 mg, 0,475 mmol) preparado según el esquema 3, 1-[4-  
30 (1-aminoetil)fenil]ciclobutanocarbonitrilo (95 mg, 0,475 mmol) preparado según el esquema 9, Et<sub>3</sub>N (144 mg, 1,43  
mmol, 0,199 ml) y HATU (181 mg, 0,475 mmol) en MeCN (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep.  
Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN,  
(34,0 mg, 0,0888 mmol, 19%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,89 - 2,05 (m, 1 H)  
2,15 - 2,34 (m, 1 H) 2,52 - 2,66 (m, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 4,88 - 5,01 (m, 1 H) 5,25 (dd, J=22,66, 17,58 Hz, 2 H)  
35 7,31 - 7,46 (m, 5 H) 7,71 (dd, J=7,62, 0,78 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=8,01, 0,78 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,87 (d, J=7,62 Hz,  
1 H); MS [M+H], calculado: 384,0, encontrado: 384,2.

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min,  
Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80%  
A:20% B isocrático.

40

## Ejemplo 11



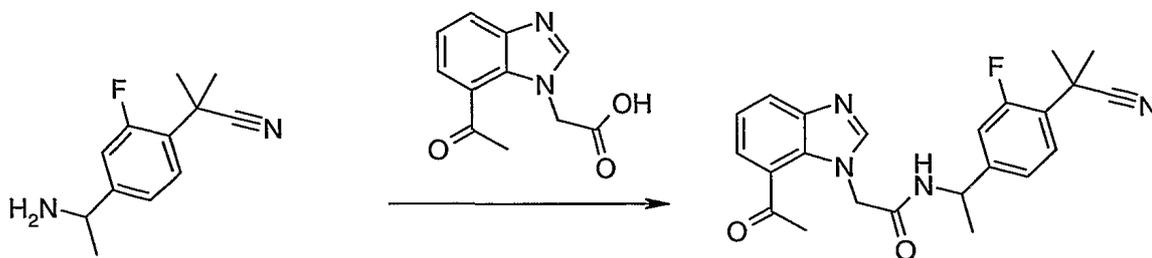
5 (R)(+) y (S)(-)-2-(7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}acetamida según el ejemplo 5  
mezclando ácido 7-acetil-1H-benzimidazol-1-ilacético (90,0 mg, 0,413 mmol) preparado según el esquema 4, 2-[4-(1-  
10 aminoetil)fenil]-2-metilpropanonitrilo (77,6 mg, 0,413 mmol) preparado según el esquema 6 y Et<sub>3</sub>N (125 mg, 1,24  
mmol, 0,173 ml) y HATU (157 mg, 0,413 mmol) en MeCN seco (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC en fase  
inversa: bombas prep. Gilson; Caudal: 30 ml/min; Columna: Synergi Polar (4 μ) 21,2 x 50 mm; Fase móvil: A = agua  
(TFA al 0,05%) B = MeCN (49,5 mg, 0,128 mmol, 31,0%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (d, J=7,03 Hz,  
3 H) 1,66 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 4,74 - 4,87 (m, J=7,23, 7,23 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 7,26 (t, J=7,81 Hz, 1 H) 7,35 (d,  
15 J=8,40 Hz, 2 H) 7,45 (d, J=8,40 Hz, 2 H) 7,71 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,01 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,65 (d,  
J=7,81 Hz, 1 H); MS [M+H] calculado: 389,19, encontrado: 389,09.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson; Caudal: 18 ml/min; Columna: Chiralcel AD 21 x  
250 mm (20 μ); Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%); α<sub>D</sub> = +171 (c=2, MeOH) y α<sub>D</sub> = -162  
(c=2, MeOH).

20 El enantiómero (R)(+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 12



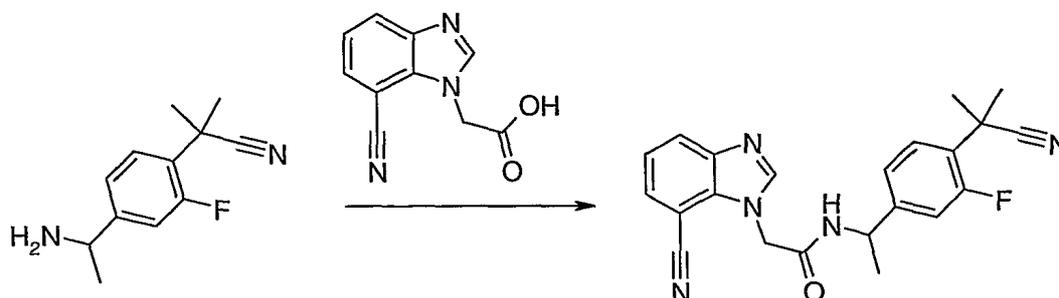
25 (+) y (-)-2-(7-Acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-acetil-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida según el ejemplo  
5 mezclando HATU (179 mg, 0,472 mmol), ácido 7-acetil-1H-benzimidazol-1-ilacético (103 mg, 0,472 mmol)  
30 preparado según el esquema 4, 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (97,0 mg, 0,472 mmol)  
preparado según el esquema 7 y Et<sub>3</sub>N (143 mg, 1,42 mmol, 0,200 ml) en MeCN seco (10,0 ml). El producto se  
purifica por HPLC en fase inversa: bombas prep. Gilson; Caudal: 30 ml/min; Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm;  
Fase móvil: A = NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10,0 mM en H<sub>2</sub>O B = MeCN (52,4 mg, 0,129 mmol, 27,0%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-  
D<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,70 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 4,72 - 4,90 (m, 1 H) 5,17 (dd, J=21,48, 17,19 Hz, 2 H)  
35 7,18 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,40 (t, J=8,30 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=7,81 Hz, 1  
H) 8,22 (s, 1 H) 8,72 (d, J=7,42 Hz, 1 H); MS [M+H] calculado: 407,18, encontrado: 407,17.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson; Caudal: 18 ml/min; Columna: Chiralcel AD 21 x  
250 mm (20 μ); Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%); α<sub>D</sub> = +166 (c=2, MeOH) y α<sub>D</sub> = -159  
(c=1,60, MeOH).

40 El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 13:

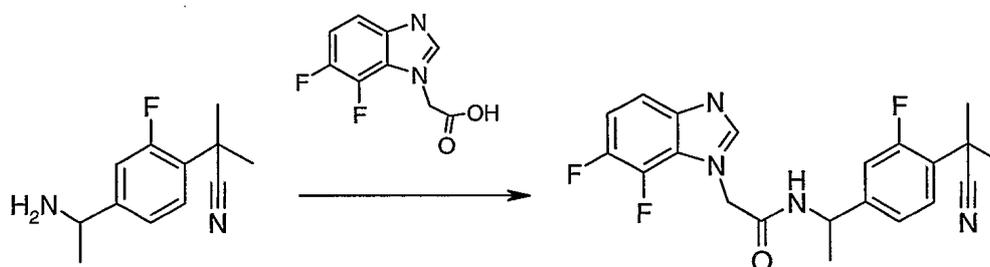


5 (+) y (-)-2-(7-Ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida.

Se sintetiza 2-(7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida según el ejemplo 1 mezclando clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (260 mg, 0,94 mmol) preparado según el esquema 7, ácido (7-ciano-1H-benzimidazol-1-il)acético (200 mg, 0,94 mmol) preparado según el esquema 3 y DMAP (228 mg, 1,89 mmol, 1,00 ml) y HATU (358 mg, 2,49 mmol) en DMF (5,0 ml). El producto se purifica por HPLC: LCMS prep., de Waters, Caudal: 27 ml/min, Columna: SynerSi (4  $\mu$ ) Polar RP, 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,05%) B = MeCN, Gradiente utilizado del 40% al 60% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan, se añade NaOH 1 N y el compuesto deseado se extrae con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentran a presión reducida para dar el producto (69 mg, 1,77 mmol, 19%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,50 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,72 - 1,78 (m, 6 H) 5,02 (q, J=6,97 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=17,58 Hz, 1 H) 5,36 (d, J=17,58 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 (dd, J=8,20, 7,62 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,40 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,62, 0,78 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H); MS [M+H], calculado: 390,2, encontrado: 390,3.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel® AD 21 x 250 mm (20  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 70% A:30% B isocrático  $\alpha_D = -173$  (c=5,5, MeOH) y  $\alpha_D = +180$  (c=5,7, MeOH)  
El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 14

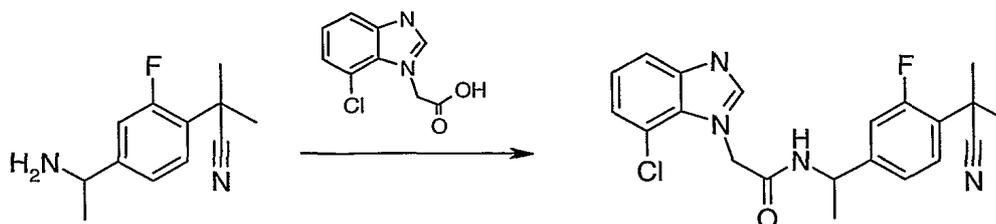


N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acetamida

30 La amida se sintetiza según el ejemplo modificado 1 mezclando ácido (6,7-difluoro-1H-benzimidazol-1-il)acético (781 mg, 3,68 mmol) preparado según el esquema 2, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (1,07 mg, 4,41 mmol) preparado según el esquema 7, Et<sub>3</sub>N (1,23 ml, 8,82 mmol) y HATU (1,68 g, 4,41 mmol) en DMF (15,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5  $\mu$ ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,075%) B = MeCN (TFA al 0,075%), (565 mg como sal de TFA, 1,10 mmol, 30%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,38 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,71 (s, 6 H) 4,87 - 5,00 (m, J=7,23, 7,23 Hz, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 7,16 - 7,29 (m, 3 H) 7,36 - 7,51 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,86 (d, J=7,62 Hz, 1 H). MS [M+H], calculado: 401,4, encontrado: 401,3.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, caudal: 18 ml/min, columna: Chiralpak OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = *i*PrOH (DEA al 0,1%).  
El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

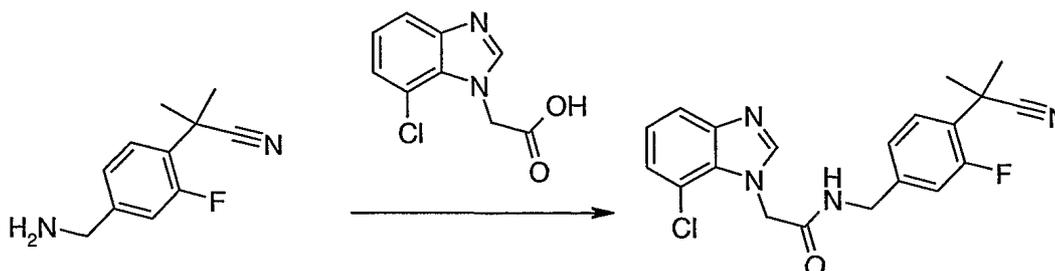
## Ejemplo 15

5 2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil}acetamida

La amida se sintetiza según el ejemplo 1 mezclando ácido (7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (521 mg, 2,48 mmol) preparado según el esquema 1, clorhidrato de 2-[4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo 721 mg, 2,97 mmol) preparado según el esquema 7, Et<sub>3</sub>N (824 μl, 5,95 mmol) y HATU (1,13 g, 2,97 mmol) en DMF (10,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,075%) B = MeCN (TFA al 0,075%), (421 mg como sal de TFA, 0,82 mmol, 33%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 1,64 - 1,76 (m, 6 H), 4,88 - 4,98 (m, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 3 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,41 (t, J=8,30 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,85 (d, J=7,62 Hz, 1 H). MS [M+H], calculado: 399,9, encontrado: 399,3.

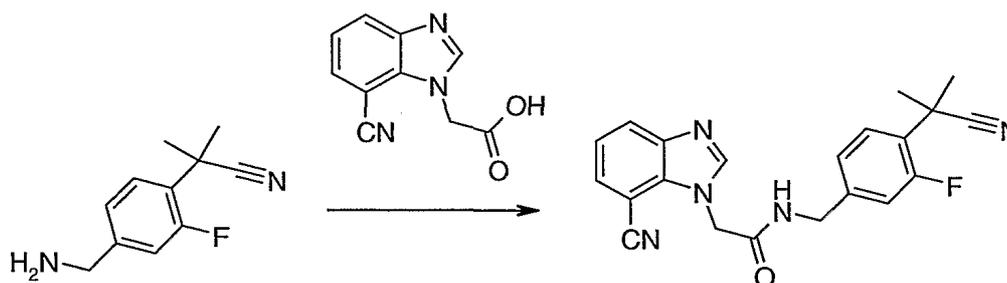
Los enantiómeros se separan por HPLC quiral: bombas prep. Gilson, caudal: 18 ml/min, columna: Chiralpak OD 21 x 250 mm (5 μ), fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = *i*PrOH (DEA al 0,1%).

## Ejemplo 16:

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

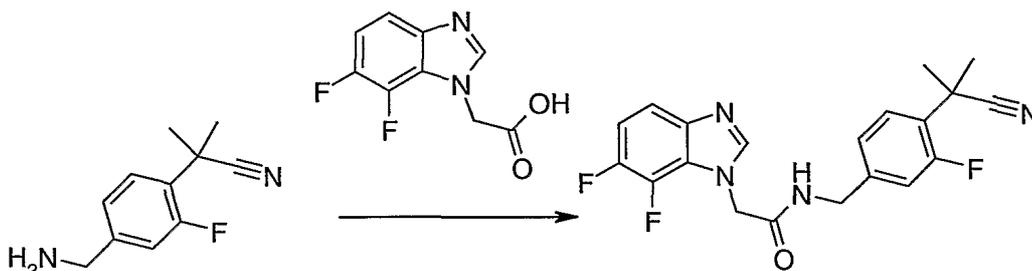
Se sintetiza 2-(7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida según el ejemplo 14 con ácido (7-cloro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (150 mg, 0,712 mmol) preparado según el esquema 1, y clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (196 mg, 0,855 mmol) preparado según el esquema 8, Et<sub>3</sub>N (238 μl, 1,71 mmol) y HATU (325 mg, 0,855 mmol) en DMF (3,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,075%) B = MeCN (TFA al 0,075%). Rendimiento = 14 mg como sal de TFA, 0,035 mmol, 5%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,67 (s, 6 H), 4,30 (d, J=5,86 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 7,10 - 7,22 (m, 3 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,38 (t, J=8,40 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H). MS [M+H], calculado: 385,1, encontrado: 385,0. Este compuesto no forma parte de la presente invención.

## Ejemplo 17:

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

Se sintetiza 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida según el ejemplo 14 con ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (150 mg, 0,746 mmol) preparado según el esquema 3, clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (205 mg, 0,896 mmol) preparado según el esquema 8, Et<sub>3</sub>N (250 μl, 1,79 mmol) y HATU (341 mg, 0,896 mmol) en DMF (3,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,075%) B = MeCN (TFA al 0,075%). Rendimiento = 21 mg como sal de TFA, 0,043 mmol, 6%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,71 (m, 6 H), 4,32 (d, J=5,86 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 2 H), 7,71 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=8,01 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,84 - 8,93 (m, 1 H). MS [M+H], calculado: 376,2, encontrado: 376,0.

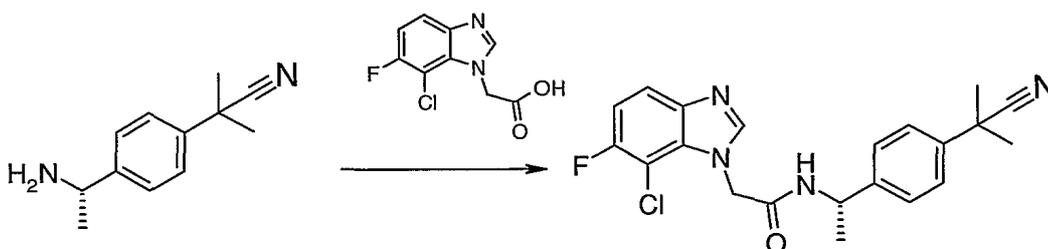
Ejemplo 18:



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

Se sintetiza *N*-[4-(1-Ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida según el ejemplo 14 con ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (150 mg, 0,707 mmol) preparado según el esquema 2, clorhidrato de 2-[4-(aminometil)-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (194 mg, 0,848 mmol) preparado según el esquema 8, Et<sub>3</sub>N (237 μl, 1,70 mmol) y HATU (323 mg, 0,848 mmol) en DMF (3,0 ml). El producto se purifica por HPLC: bombas prep. Gilson, Caudal: 30 ml/min, Columna: Gemini (5 μ) 21,2 x 50 mm, Fase móvil: A = agua (TFA al 0,075%) B = MeCN (TFA al 0,075%). Rendimiento = 25 mg como sal de TFA, 0,05 mmol, 7%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 - 1,87 (m, 6 H), 4,43 (d, J=5,66 Hz, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 2 H), 7,45 - 7,61 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,91 - 9,04 (m, 1 H). MS [M+H], calculado: 387,1, encontrado: 387,0.

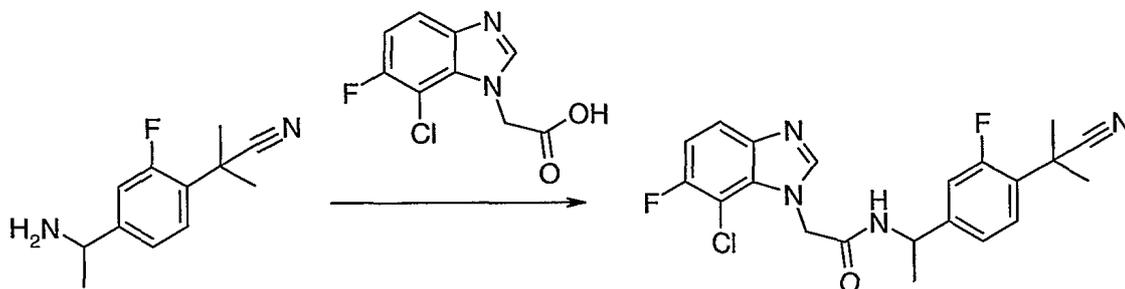
Ejemplo 19:



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

Una mezcla de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (1,00 g, 4,39 mmol) preparado según el esquema 12, (*S*)-(-)-2-[4-[1-aminoetil]fenil]-2-metilpropanonitrilo (825 mg 4,39 mmol) preparado según el esquema 20 ó 21 y Et<sub>3</sub>N (1,33 g, 13,2 mmol, 1,84 ml) se agita en MeCN (50,0 ml). Se añade HATU (1,67 g, 4,39 mmol) y, después de 2 horas de agitación, la mezcla se diluye con NaOH 1 N (100 ml) y a continuación se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 75,0 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante una bomba prep. Gilson, caudal: 30 ml/min, columna: Gemini™ (5 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = bicarbonato de amonio 10 mM, B = MeCN (1,01 g, 58%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 4,92 (quint, J=7,23 Hz, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 7,23 (dd, J=10,16, 8,98 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,63 (dd, J=8,79, 4,49 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,81 (d, J=7,81 Hz, 1 H) MS [M+H], calculado: 399,1, encontrado: 399,2, [α]<sub>D</sub> = -165 (c=1,02 METANOL) HRMS(ESI+) calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 399,13824 [M+H]<sup>+</sup> encontrado 399,13832

Ejemplo 20:



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

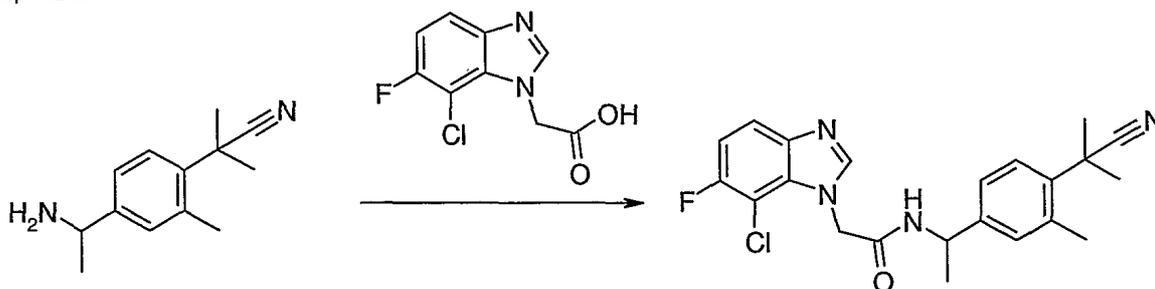
Una mezcla de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (210 mg, 0,921 mmol) preparado según el esquema 12, 2-[4-[1-aminoetil]-2-fluorofenil]-2-metilpropanonitrilo (190 mg 0,921 mmol) preparado según el esquema 7 y Et<sub>3</sub>N (280 mg, 2,76 mmol, 0,39 ml) se agita en MeCN (10,0 ml). Se añade HATU (350 mg, 0,921 mmol), y después de 2 horas de agitación, la mezcla se diluye con NaOH 1 N (40,0 ml) y a continuación se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 40,0 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante una bomba prep. Gilson, caudal: 30 ml/min, columna: Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN (206 mg, 54%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,71 (s, 6 H) 4,85 - 5,00 (m, J=7,13, 7,13 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 7,15 - 7,31 (m, 3 H) 7,42 (t, J=8,30 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,89, 4,39 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,84 (d, J=7,81 Hz, 1 H).

Los enantiómeros se separan en una columna AD quiral, eluyendo con EtOH al 30% (DIEA al 0,1%) y hexanos al 70% (DIEA al 0,1%), MS [M+H], calculado: 417,1, encontrado: 417,3 [α]<sub>D</sub> = +154 (c=13, MeOH) y [α]<sub>D</sub> = -155 (c=15, MeOH).

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

Ejemplo 21:



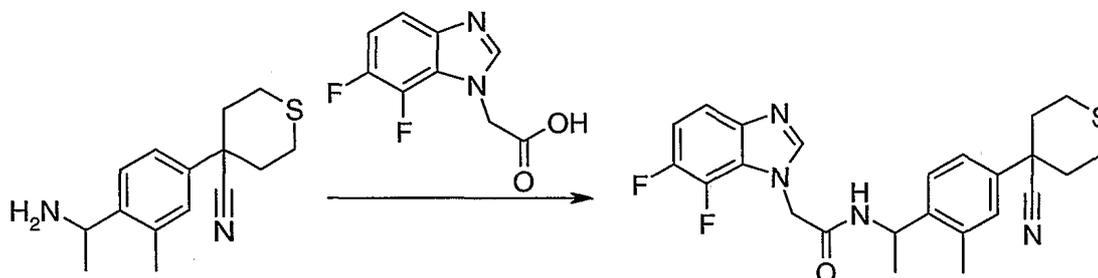
30 (+) y (-)-2-(7-Cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida.

A una solución de ácido (7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (100 mg, 0,44 mmol) preparado según el esquema 12, 2-[4-[1-aminoetil]-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (88,5 mg 0,44 mmol) preparado según el esquema 16 y DMAP (106 mg, 0,88 mmol) agitada en DMF anhidro (2,0 ml) se le añade HATU (166 mg, 0,44 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con metanol (200 μl) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (290 mg, 53%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 1,48 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,76 (s, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 4,99 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,19 - 5,36 (m, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 3 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,98, 4,30 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 413,2, encontrado: 413,3.

45 Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 μ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80%

A:20% B isocrático.

Ejemplo 22:



5

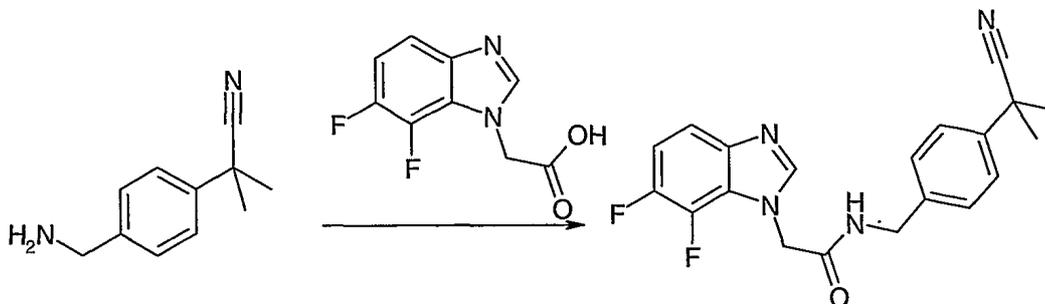
(+) y (-) *N*-[1-[4-(4-cianotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida

La amida se sintetiza según el ejemplo 1 mezclando ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (96 mg, 0,45 mmol) preparado según el esquema 2, 4-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonitrilo (129 mg, 0,50 mmol) preparado según el esquema 14, Et<sub>3</sub>N (0,69 µl, 0,50 mmol) y HATU (189 mg, 0,50 mmol) en MECN (3,0 ml). El compuesto se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) (121 mg, 59%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 2,26 - 2,35 (m, 5 H), 2,72 - 2,81 (m, J=14,06 Hz, 2 H), 2,88 - 2,99 (m, J=12,50, 12,50 Hz, 2 H), 5,01 - 5,11 (m, 3 H), 7,16 - 7,26 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,84 (d, J=7,42 Hz, 1 H). MS [M+H], calculado: 455,5, encontrado: 455,3.

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5 µ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

20

Ejemplo 23:



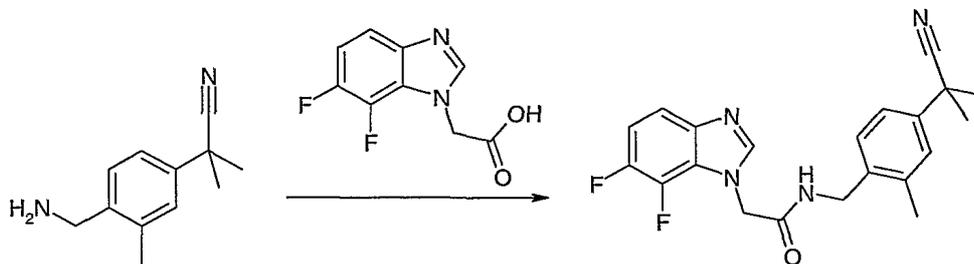
25

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

Se disuelve ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (42 mg, 0,2 mmol) preparado según el esquema 2 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añade trietilamina (83 µl, 0,6 mmol), seguido por cloruro de pivaloilo (25 µl, 0,2 mmol). Después de 30 minutos, se añade 2-[4-(aminometil)encil]-2-metilpropanonitrilo (35 mg, 0,2 mmol) preparado según el esquema 18 disuelto en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, se concentra al vacío y se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, Columna: X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, 5 µm de tamaño de partícula, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, Gradiente utilizado del 40% al 60% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan y se liofilizan para dar el producto deseado (17 mg, 0,05 mmol, 25%).  
 MS (ESI) (M+1) 383,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 4,29 (d, J=5,47 Hz, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 7,19 - 7,31 (m, 3 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H) 7,47 (dd, J=8,98, 3,91 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,66 - 8,74 (m, 1 H). Este compuesto no forma parte de la presente invención.

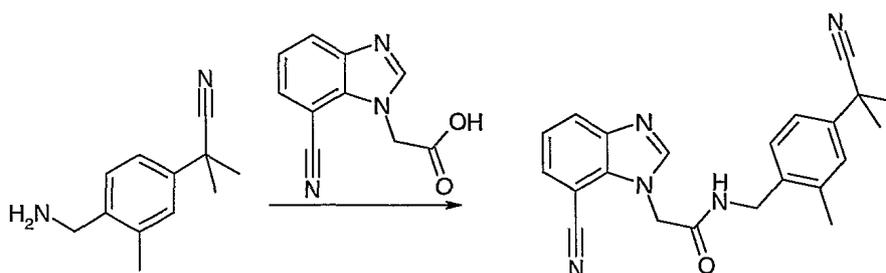
35

## Ejemplo 24:

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

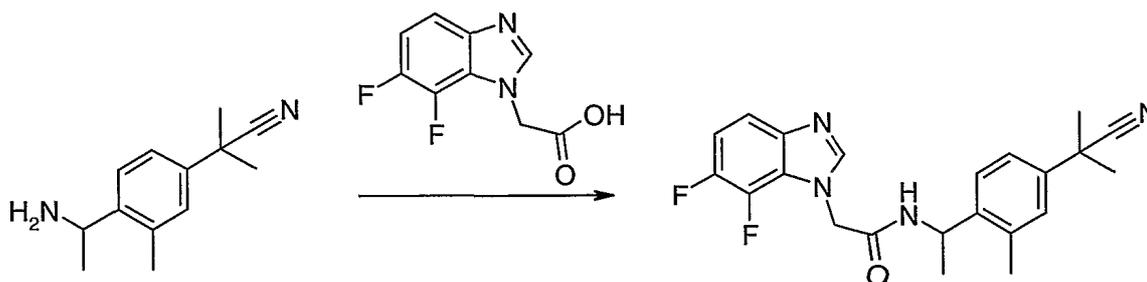
Se disuelve ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (91 mg, 0,43 mmol) preparado según el esquema 2 en DCM (3 ml). Se añade DIPEA (0,1 ml), seguido por cloruro de pivaloilo (53  $\mu$ l, 0,43 mmol). Después de 1 hora, se añade 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (80 mg, 0,43 mmol) preparado según el esquema 19. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, se concentra al vacío y se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, Columna: X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, 5  $\mu$ m de tamaño de partícula, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, Gradiente utilizado del 30% al 50% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan y se liofilizan para dar el producto deseado (59 mg, 0,15 mmol, 35%). MS (ESI) (M+1) 369,2, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,67 (s, 6 H) 4,33 (d, J=5,86 Hz, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 7,23 (ddd, J=11,62, 8,89, 7,62 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H) 8,80 (t, J=5,86 Hz, 1 H).

## Ejemplo 25:

20 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]acetamida

Se disuelve ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (86 mg, 0,43 mmol) preparado según el esquema 3 en DCM (3 ml). Se añade DIPEA (0,1 ml), seguido por cloruro de pivaloilo (53  $\mu$ l, 0,43 mmol). Después de 1 hora, se añade 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (80 mg, 0,43 mmol) preparado según el esquema 19. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, se concentra al vacío y se purifica en HPLCMS: LCMS prep., de Waters, 27 ml/min, X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, 5  $\mu$ m de tamaño de partícula, Fase móvil: A = agua (NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 10 mM) B = MeCN, Gradiente utilizado del 30% al 50% de B en A, en 10 min. Las fracciones se combinan y se liofilizan para dar el producto deseado (47 mg, 0,13 mmol, 30%). MS (ESI) (M+1) 372,3. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,65 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 4,29 (d, J=5,08 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 7,73 (dd, J=7,62, 0,98 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=8,20, 0,78 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,74 (t, J=5,27 Hz, 1 H).

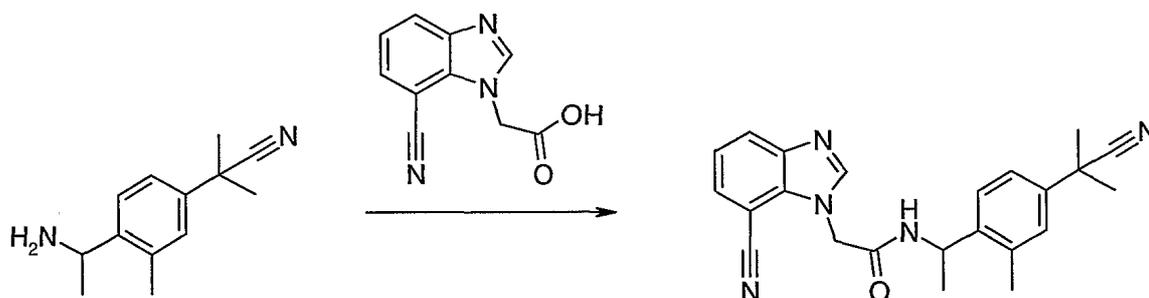
## Ejemplo 26:

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

A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (250 mg, 1,18 mmol) preparado según el esquema 2, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (202 mg, 1,18 mmol) preparado según el esquema 15 y DMAP (285 mg, 2,35 mmol) agitada en DMF anhidro (4,0 ml) se le añade HATU (448 mg, 1,18 mmol), después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con NaOH 1 N (40,0 ml) y a continuación se extrae 4 veces con EtOAc (4 x 40,0 ml). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtra y se concentra. El producto se purifica en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (tampón de carbonato de amonio 0,01 M), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto a pH elevado del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, a continuación se extraen con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida (350 mg, 75%) como un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 1,44 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 5,06 (d, J=16,99 Hz, 1 H) 5,11 (d, J=16,99 Hz, 1 H) 5,20 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J=11,38, 8,84, 7,52 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=6,05, 2,15 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H). MS [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 397,2, encontrado: 397,3. Los enantiómeros se separan en una columna OD quiral, utilizando metanol y CO<sub>2</sub> como fase móvil.

Como alternativa, la (-) *N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida quiral puede prepararse directamente utilizando el intermedio quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metilpropanonitrilo preparado tal como se describe en el esquema 23 y el ácido correspondiente anterior. El enantiómero (+) no forma parte de la presente invención.

Ejemplo 27:

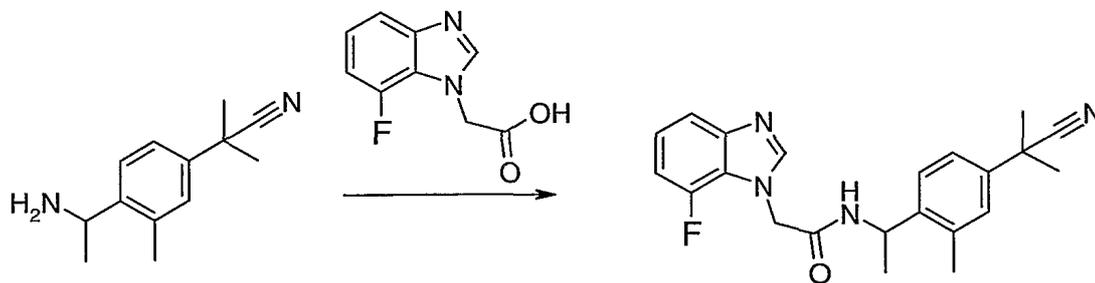


(+) y (-)-2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida

A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (250 mg, 1,24 mmol) preparado según el esquema 3, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (251 mg, 1,24 mmol) preparado según el esquema 15 y DMAP (150 mg, 1,24 mmol) agitada en DMF anhidro (4,0 ml) se le añade HATU (473 mg, 1,24 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con Metanol (200 μl) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida (206 mg, 43%) como un sólido de color blanco. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 1,45 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 5,20 (q, J=6,84 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 7,25 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=8,20, 2,15 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,11, 7,71 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,42, 0,78 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,20, 0,98 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H), MS [M+H]<sup>+</sup>, calculado: 386,2, encontrado: 386,2.

Como alternativa, la (-)-2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida quiral podía prepararse directamente utilizando el intermedio quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metilpropanonitrilo preparado tal como se describe en el esquema 23 y el ácido correspondiente anterior.

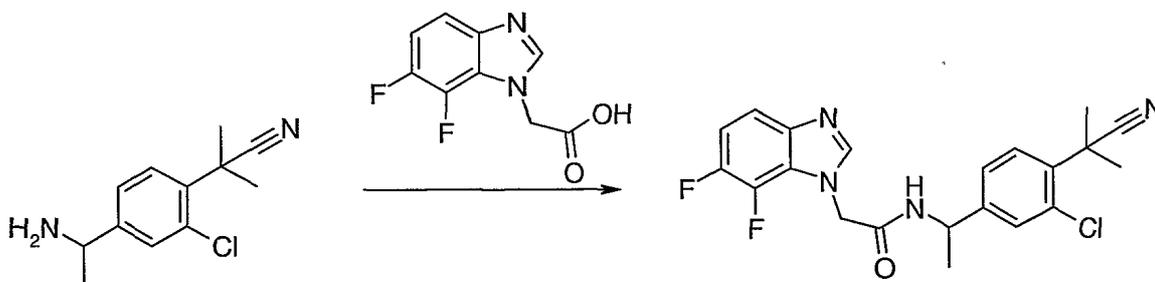
## Ejemplo 28:

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

10 A una solución de ácido (7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (250 mg, 1,29 mmol) preparado según el esquema 5, 2-[4-(1-aminoetil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (260 mg, 1,29 mmol) preparado según el esquema 15 y DMAP (156 mg, 1,29 mmol) agitada en DMF anhidro (4,0 ml) se le añade HATU (490 mg, 1,29 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con Metanol (200  $\mu$ l) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida (306 mg, 63%) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  ppm 1,44 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,66 (s, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 5,02 - 5,14 (m, 2 H) 5,19 (q,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 6,99 (dd,  $J=11,52, 7,42$  Hz, 1 H) 7,19 (dt,  $J=8,15, 4,98$  Hz, 1 H) 7,26 (d,  $J=2,15$  Hz, 1 H) 7,32 (dd,  $J=8,01, 2,34$  Hz, 3 H) 7,39 (d,  $J=8,20$  Hz, 1 H) 7,45 (d,  $J=7,62$  Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 379,2, encontrado: 379,2.

20 Como alternativa la (-)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}-2-(7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida quiral podía prepararse directamente utilizando el intermedio quiral (-)-2-[4-[1-aminoetil]-3-metil-fenil]-2-metil-propanonitrilo preparado tal como se describe en el esquema 23 y el ácido correspondiente anterior.

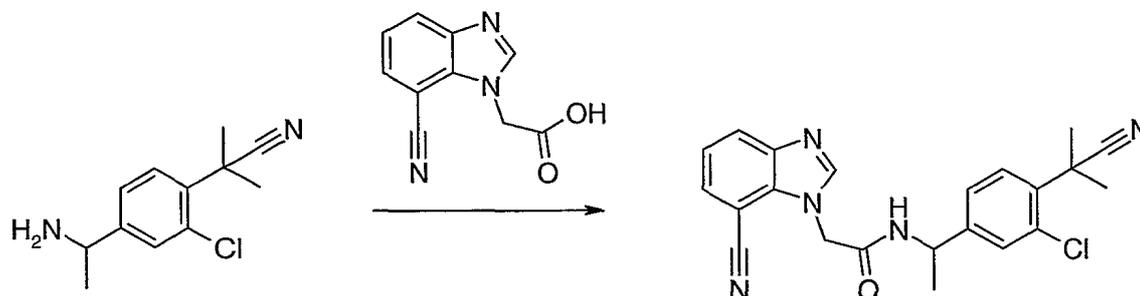
## 25 Ejemplo 29:

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

35 A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (285 mg, 1,35 mmol) preparado según el esquema 2, 2-[4-(1-aminoetil)-2-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo (300 mg, 1,35 mmol) preparado según el esquema 17 y DMAP (325 mg, 2,69 mmol) agitada en DMF anhidro (3,0 ml) se le añade HATU (511 mg, 1,35 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con Metanol (200  $\mu$ l) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[3-cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida (300 mg, 55%) como un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $\text{D}_4$ )  $\delta$  ppm 1,50 (d,  $J=7,03$  Hz, 3 H) 1,83 (s, 6 H) 5,02 (c,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 7,17 (ddd,  $J=11,33, 8,98, 7,42$  Hz, 1 H) 7,33 (dd,  $J=8,20, 1,95$  Hz, 1 H) 7,43 (ddd,  $J=8,89, 3,81, 1,37$  Hz, 1 H) 7,47 (d,  $J=2,34$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=8,20$  Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 379,1, encontrado: 379,3.

45 Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

Ejemplo 30:



5

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

A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (271 mg, 1,35 mmol) preparado según el esquema 3, 2-[4-(1-aminoetil)-2-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo (300 mg 1,35 mmol) preparado según el esquema 17 y DMAP (325 mg, 2,69 mmol) agitada en DMF anhidro (3,0 ml) se le añade HATU (511 mg, 1,35 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con Metanol (200  $\mu$ l) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-*N*-{1-[3-cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil}-2-(7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acetamida (290 mg, 53%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,50 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,83 (s, 6 H) 5,02 (c, J=7,03 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 7,17 (ddd, J=11,33, 8,98, 7,42 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J=8,20, 1,95 Hz, 1 H) 7,43 (ddd, J=8,89, 3,81, 1,37 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 417,1, encontrado: 417,3.

10

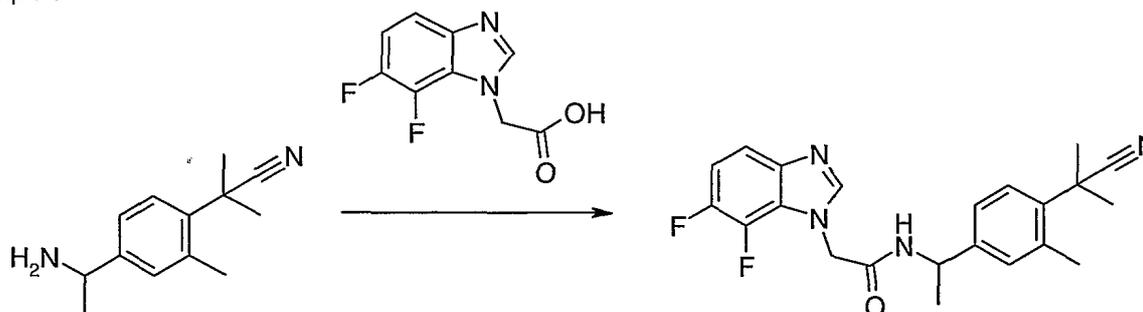
15

20

Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

25

Ejemplo 31:



30

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

A una solución de ácido (6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (500 mg, 2,36 mmol) preparado según el esquema 2, 2-[4-[1-aminoetil]-2-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (477 mg, 2,36 mmol) preparado según el esquema 16 y DMAP (570 mg, 4,71 mmol) agitada en DMF anhidro (4,0 ml) se le añade HATU (896 mg, 2,36 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lava con agua destilada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La mezcla se filtra y se concentra. El producto se purifica en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando a un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(6,7-difluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (627 mg, 67%) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,48 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 4,99 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 3 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,42 (ddd, J=8,89, 3,61, 1,17 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 397,2, encontrado: 397,2.

35

40

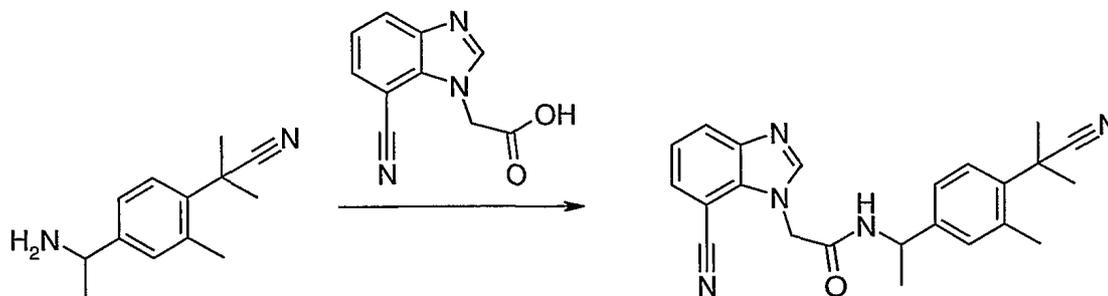
Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min,

45

Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

Ejemplo 32:

5

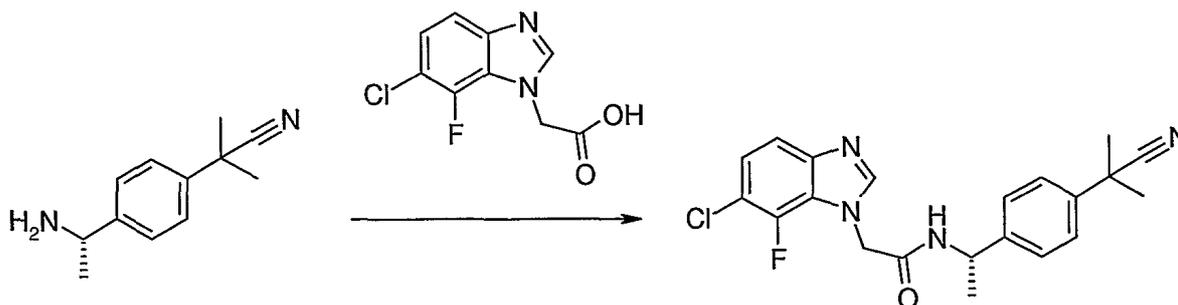


(+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida.

10 A una solución de ácido (7-ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (100 mg, 0,50 mmol) preparado según el esquema 3, 2-{4-[1-aminoetil]-2-metilfenil}-2-metilpropanonitrilo (101 mg, 0,50 mmol) preparado según el esquema 16 y DMAP (120 mg, 1,00 mmol) agitada en DMF anhidro (2,0 ml) se le añade HATU (189 mg, 0,50 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con Metanol (200  $\mu$ l) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4  $\mu$ ) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (+) y (-)-2-(7-Ciano-1*H*-bencimidazol-1-il)-*N*-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil}acetamida (143 mg, 75%) como un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,49 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 4,99 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,28 - 5,40 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,69 (dd, J=7,42, 0,78 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,20, 1,17 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) MS [M+H], calculado: 386,2, encontrado: 386,2.

25 Se cree que los enantiómeros podían separarse mediante HPLC quiral: bombas prep. Gilson, Caudal: 18 ml/min, Columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm (5  $\mu$ ), Fase móvil: A = Hexano (DEA al 0,1%) B = EtOH (DEA al 0,1%), 80% A:20% B isocrático.

Ejemplo 33:



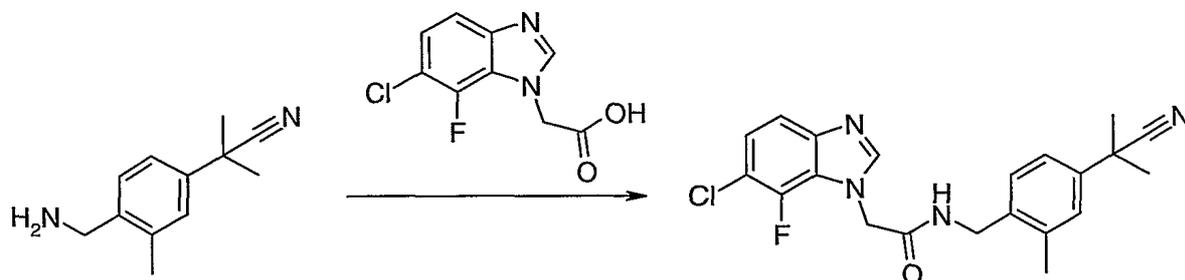
30

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

35 A una solución de ácido (6-cloro-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il)acético (100 mg, 0,44 mmol) preparado según el esquema 13, (S) (-)-2-{4-[1-aminoetil]fenil}-2-metilpropanonitrilo (88,5 mg, 0,44 mmol) preparado según el esquema 20 ó 21 y DMAP (106 mg, 0,88 mmol) agitada en DMF anhidro (2,0 ml) se le añade HATU (166 mg, 0,44 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con metanol (200  $\mu$ l) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4  $\mu$ ) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 40 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado (290 mg, 53%) como un sólido transparente. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,50 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 5,03 (q, J=7,01 Hz, 1 H) 5,07 - 5,18 (m, 2 H) 7,29 (dd, J=9,37, 6,64 Hz, 3 H) 7,39 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 8,14 (s, 1 H) MS [M+H], calculado: 399,1, encontrado: 399,2,  $[\alpha]_D = -138^\circ$  (C=0,5 METANOL)

45

Ejemplo 34:



5

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

5  
10  
15  
20

A una solución de ácido (6-cloro-7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acético (85 mg, 0,37 mmol) preparado según el esquema 13, 2-[4-(aminometil)-3-metilfenil]-2-metilpropanonitrilo (70 mg 0,37 mmol) preparado según el esquema 19 y DMAP (90 mg, 0,74 mmol) agitada en DMF anhidro (2,0 ml) se le añade HATU (142 mg, 0,37 mmol) después de 18 horas de agitación, la mezcla se diluye con metanol (200 µl) la solución se purifica directamente en un sistema de LCMS preparativa equipado con una columna Synergi Polar (4 u) 21,2 x 50 mm, fase móvil: A = agua (TFA al 0,1%), B = MeCN utilizando un procedimiento de gradiente corto del 30 al 60% de B de 10 min. Las fracciones puras se combinan, el TFA se neutraliza con una solución de NaOH 4 N y a continuación se extrae con acetato de etilo que se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el producto esperado 2-(6-cloro-7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]acetamida (18 mg, 12%) como un sólido transparente. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 1,46 (d, J=7,03 Hz, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 5,05 - 5,16 (m, 2 H) 5,21 (q, J=6,90 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,35 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,98 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H), MS [M+H], calculado: 413,2, encontrado: 413,3

20

### Farmacología:

Evaluación biológica de TRPV1 humano, ensayo FLIPR™ de movilización de calcio.

25  
30  
35  
40  
45  
50  
55

La actividad del compuesto en la presente invención (CI<sub>50</sub>) se mide utilizando un ensayo de imaginología basado en placas de 384 pocillos que monitorizan el nivel de Ca<sup>2+</sup> intracelular inducido por fármaco en células completas. La activación de hTRPV1 (Receptor del Potencial Transitorio humano V1, corresponde al número de entrada: AAM89472 con la siguiente modificación, una leucina en lugar de una fenilalanina está presente en la posición 589), receptores expresados en células HEK T-Rex (riñón embrionario humano, células reguladas por tetraciclina) se cuantificó en un instrumento FLIPR II™ de Molecular Devices como un incremento de la señal fluorescente. La inhibición de hTRPV1 por compuestos se determina mediante la disminución de la señal fluorescente en respuesta a la activación por capsaicina 20 nM. Las células HEK T-Rex hVR1 inducibles se cultivan en medio Eagle modificado por Dulbecco 1X (DMEM, Wisent, 319-005-CL) con Suero fetal bovino al 10% (Wisent, 090850), L-Glutamina 2 mM (Wisent, 609-065-EL), Blastidina S HCl 5 µg/ml (Invitrogen R-210-01) y Zeocina 350 µg/ml (Invitrogen R-250-05). Las células se siembran en una placa recubierta de polilisina negra de 384 pocillos (falcon, BD) a 10000 células/pocillo/50 µl durante 16 horas o 5500 células/pocillo/50 µl durante 48 horas en una incubadora humidificada (CO<sub>2</sub> al 5% y 37°C) en medio DMEM sin agente de selección. Las células HEK T-Rex hVR1 se inducen con 0,1 µg/ml de Tetraciclina (Invitrogen, 550205) 16 horas antes del experimento. El día del experimento, el medio se retira de las placas con las células por inversión. Una solución de carga de 30 µl de solución salina equilibrada de Hank, CaCl<sub>2</sub> 1 mM y Glucosa 5 mM, pH 7,4 (Wisent, 311-520-VL) con colorante indicador de calcio FLUO-4 AM 4 µM (Molecular Probes F14202) y Pluronic F-127 al 0,004% (Invitrogen P3000MP) se añade a cada pocillo utilizando un multigotero de Labsystems. Las placas se incuban a 37°C durante 30-40 minutos antes de empezar el experimento. La incubación finaliza lavando las células cuatro veces en tampón de ensayo utilizando un Skatron Embla (Molecular Devices corp), dejando 25 µl residuales de tampón/pocillo. Las placas con células se transfieren a continuación al FLIPR, listas para adiciones de compuestos. El día del experimento, capsaicina y los compuestos se diluyen en un intervalo de concentración de tres veces (dilución sucesiva de 10 puntos) para adición por el instrumento FLIPR. Para todos los ensayos de calcio, se toma una lectura de referencia durante 10 segundos seguida por la adición de 12,5 µl de compuestos, dando como resultado un volumen de pocillos total de 37,5 µl. Se recopilan datos cada segundo para 60 fotos y a continuación cada 10 segundos para 23 fotos antes de la adición de agonista para un total de 300 segundos. Antes de la adición del agonista, se toma una segunda lectura de referencia durante 10 segundos seguida por la adición de 12,5 µl de agonista o tampón, produciendo un volumen final de 50 µl. Después de la estimulación con agonista, el FLIPR sigue recopilando datos cada segundo para 60 fotos y a continuación cada 10 segundos para 21 fotos para un total de 280 segundos. La emisión de fluorescencia se lee usando el filtro 1 (emisión 520-545 nm) por el FLIPR en la cámara CCD incorporada.

Los compuestos que tienen propiedades antagonistas contra el hVR1 inhibirán el incremento de calcio intracelular

en respuesta a la adición de capsaicina, causando por consiguiente una reducción de la señal de fluorescencia. Los datos son exportados por el programa de FLIPR como una suma de fluorescencia calculada bajo la curva en el momento de la adición de capsaicina. Los datos se analizan utilizando ajustes sigmoideos de un programa de ajuste de curva no lineal (XLfit versión 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK). Se generan datos de inhibición máxima, pendiente de Hill y CI50 para cada compuesto.

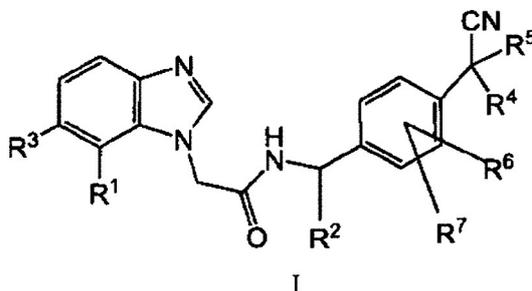
**Lista de abreviaturas:**

10	VR1	receptor vaniloide 1
	SCI	síndrome del colon irritable
	EII	enfermedad inflamatoria intestinal
	FLIPR	Lector de placas de imaginología por fluorescencia
	ERGE	enfermedad por reflujo gastroesofágico
	GRD	ganglio radicular dorsal
15	BSA	albúmina de suero bovino
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
	EGTA	ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
	DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco

20

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5 en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre CN, halógeno, o C(=O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre metilo o H;

R<sup>3</sup> se selecciona entre H, o halógeno;

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre metilo o etilo o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre H, halógeno, metilo o etilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que el compuesto de fórmula I no es

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

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

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

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

20 (+,-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-{1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil}acetamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 2. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre cloro o flúor.

35 3. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que R<sup>3</sup> se selecciona entre cloro o flúor.

4. Compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

40 5. Compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un cicloalquilo de 3, 4 ó 6 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

45 6. Compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, entre flúor o cloro.

7. Compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan, cada uno independientemente, de H.

50 8. Compuesto seleccionado entre:

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

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

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

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

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

- (-)-N-[1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil]acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil]acetamida;  
 (-)-2-((7-Acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;  
 5 (S)(-)-2-(7-Acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;  
 (-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorobencil]acetamida;  
 (-) 2-((7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;  
 10 (-)-2-((7-Cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 (-)-2-((7-Cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 (-) N-[1-[4-(4-cianotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 15 (-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-N-[1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-N-[1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (-)-2-((7,6-Difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 (-)-2-((7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 20 (S)(-)-2-(6-cloro-7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto seleccionado entre:

- (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(7-cloro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-Ciano-1-etilpropil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 30 (+,-)-N-[1-[4-(1-Cianociclobutil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-Cianociclohexil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclohexil)fenil]etil]acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclopropil)fenil]etil]acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-cianociclobutil)fenil]etil]acetamida;  
 35 (+,-)-2-(7-Acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;  
 (+,-)-2-(7-Acetil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida  
 (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;  
 (+,-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida;  
 (+,-) 2-(7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-fluorofenil]etil]acetamida;  
 40 (+,-) 2-(7-Cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 (+,-) 2-(7-Cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 (+,-) N-[1-[4-(4-cianotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida  
 2-((7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2 metilbencil]acetamida;  
 45 (+,-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilfenil]etil]-2-(7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida  
 (+,-)-N-[1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-N-[1-[3-Cloro-4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(7-ciano-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;  
 (+,-)-2-(7,6-Difluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 50 (+,-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)-3-metilfenil]etil]acetamida;  
 2-((6-cloro-7-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[[4-(1-ciano-1-metiletil)-2-metilbencil]acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 10. Compuesto (S)(-)-2-(7-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 60 11. Compuesto (S)(-)-N-[1-[4-(1-Ciano-1-metiletil)fenil]etil]-2-(6,7-difluoro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto (S)(-)-2-(7-Ciano-1H-bencimidazol-1-il)-N-[1-[4-(1-ciano-1-metiletil)fenil]etil]acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilización en terapia.

- 65 14. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para utilización en el tratamiento de trastornos

de dolor nociceptivo o trastornos de dolor nociceptivo crónico en un mamífero.

- 5 15. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilización en el tratamiento de osteoartritis, tendinitis, tendinitis crónica, dolor pélvico, neuropatía periférica (principalmente NPH), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome del colon irritable (SCI) o vejiga hiperactiva.