

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 551 709**

(51) Int. Cl.:

**A01N 43/50** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**C07D 235/06** (2006.01)  
**C07D 235/14** (2006.01)  
**C07D 235/26** (2006.01)  
**C07D 235/12** (2006.01)  
**C07D 235/30** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 07865574 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2124563**

---

(54) Título: **Inhibidores Bencimidazola TRPV1**

(30) Prioridad:

**15.12.2006 US 870212 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2015**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**CHEUNG, WING S.;  
PARKS, DANIEL J.;  
PARSONS, WILLIAM H.;  
PATEL, SHARMILA y  
PLAYER, MARK R.**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 551 709 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).

**Inhibidores Bencimidazola TRPV1****Descripción****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

**[0001]** La patente de Estados Unidos 6,299,796B1 describe compuestos polímero stiril benzoxazolil, benzotiazolil y benzoimidazolil y su utilización en elementos electroluminiscentes.

**10 [0002]** Publicación de Patentes de Estados Unidos US2005/0277631 describe ligandos de receptor vaniloide heteroaril monocíclico sustituido y su uso en diversos tratamientos.

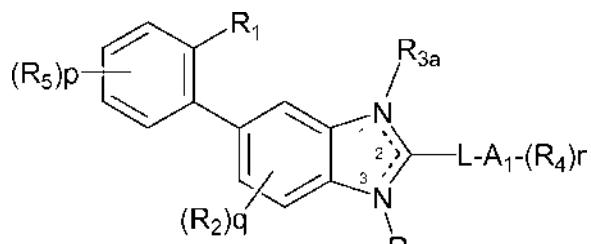
**15 [0003]** Publicaciones de Patentes US 2006/0160872 y W02007/130780 describen benzimidazoles sustituidos y su uso en diversos tratamientos.

**20 [0004]** Patentes de Estados Unidos US3182070 describe derivados de 5-fenil-benzimidazol.

**25 [0005]** De este modo, persiste una necesidad por modulares potentes de TRPV1 y particularmente, por nuevos compuestos de benzoimidazol que exhiban una afinidad de enlace potente para canal iónico TRPV1.

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

**[0006]** La invención presente se dirige a un compuesto de Fórmula (I):



y una forma, en donde

**40** se origina un doble enlace entre la posición 1 y 2 y R<sub>3b</sub> está presente;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0;

r es 1 ó 2;

L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada;

**50** X e Y son cada uno O o S;

A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil;

**55** R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil,

en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil;

**60** R<sub>4</sub> es cada halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquilitio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil; y

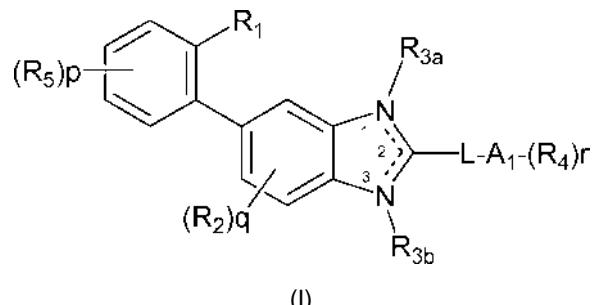
R<sub>5</sub> es halógeno.

**65 [0007]** La presente invención también se dirige a los compuestos de fórmula I como se indica en las solicitudes

anexadas para utilizar en un método para tratar una enfermedad mediada por TRPV1 que incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I.

#### 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0008] En el presente se revelan los compuestos de Fórmula (I):



20 y una forma, en donde:

las líneas de trazos entre las posiciones 1, 2 y 3 en Fórmula (I) indican las posiciones de un doble enlace de equilibrio tautomérico,

25 en el que al formarse un doble enlace entre la posiciones 1 y 2, se presenta R<sub>3b</sub>, y donde, al formarse un doble enlace entre las posiciones 2 y 3, se presenta R<sub>3a</sub>;

p es 0, 1 ó 2;

30 q es 0, 1 ó 2;

r es 0, 1, 2 ó 3;

35 L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada; X e Y son cada uno O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sub>6</sub>;

A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil;

40 R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquistio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-oxi, amino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, aminocarbonil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil,

45 en donde cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino, C<sub>1-2</sub>alquilsulfonilamino, halógeno, oxo e hidroxí, y

50 en donde, cada instancia de alquilo y alcoxi es opcionalmente perfluorinada;

55 R<sub>2</sub> se selecciona de cada grupo consistente de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonil, nitro, (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino y ciano, en donde, cada instancia de alquilo y alcoxi es opcionalmente perfluorinada; R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> se seleccionan de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil;

60 R<sub>4</sub> es cada halógeno, nitro, ciano, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alkoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxi-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquistio, haloC<sub>1-6</sub>alquistio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-oxi, amino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, aminocarbonil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en donde, cada instancia de alquilo y alcoxi es opcionalmente perfluorinada;

65 R<sub>5</sub> se selecciona de un grupo consistente de halógeno, hidroxí, C<sub>1-4</sub>alquil, haloC<sub>1-4</sub>alquil, hidroxíC<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alcoxi,

$C_{1-4}$ alquilsulfonil, nitro,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil, amino,  $(C_{1-4}\text{alquil})_{1-2}\text{amino}$ ,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-6}$ galquilsulfonilamino, aminosulfonil,  $(C_{1-6}\text{alquil})_{1-2}\text{aminosulfonil}$ , y ciano, en donde, cada instancia de alquilo y alcoxi es opcionalmente perfluorinada; y

5  $R_6$  es uno de los sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y de  $C_{1-4}\text{alquil}$  opcionalmente perfluorinado.

[0009] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde un doble enlace se origina entre la posición 1 y 2 y está presente  $R_{3b}$ ;

10  $p$  es 0, 1 ó 2;

$q$  es 0;

$r$  es 0, 1, 2 ó 3;

L es  $-X-C_{1-3}\text{alquil}-$  o  $-C_{1-3}\text{alquil}-Y-$ , en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada;

X e Y son cada uno O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sub>6</sub>;

15  $A_1$  se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil;

$R_1$  es hidrógeno, hidroxi,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil, amino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil,  $(C_{1-6}\text{alquil})_{1-2}\text{aminocarbonil}$ ,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $(C_{1-6}\text{alquil})_{1-2}\text{aminocarbonil}-C_{1-6}\text{alquil}$ ,  $C_{1-6}$ alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, aminocarbonilamino,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, aminosulfonil o  $(C_{1-4}\text{alquil})_{1-2}\text{aminosulfonil}$ , en donde cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de halógeno e hidroxi;

20  $R_{3b}$  se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y  $C_{1-4}\text{alquil}$ ;

$R_4$  es cada halógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>galquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, ciano,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil y C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino;

25  $R_5$  se selecciona de un grupo consistente de halógeno, hidroxi,  $C_{1-4}\text{alquil}$ , haloC<sub>1-4</sub>alquil, hidroxiC<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil, amino,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilamino,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, aminosulfonil y  $(C_{1-6}\text{alquil})_{1-2}\text{aminosulfonil}$ ; y

$R_6$  es uno de los sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y de  $C_{1-4}\text{alquil}$ .

30 [0010] Un ejemplo de las revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde un doble enlace se origina entre la posición 1 y 2 y se presenta  $R_{3b}$ ;

$p$  es 0, 1 ó 2;

$q$  es 0;

$r$  es 0, 1, 2 ó 3;

35 L es  $-X-C_{1-3}\text{alquil}-$  o  $-C_{1-3}\text{alquil}-Y-$ , en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada;

X e Y son cada uno O, S, o NH;

$A_1$  se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil;

40  $R_1$  es  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil,  $C_{1-6}$ alquilcarbonil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil,  $(C_{1-6}\text{alquil})_{1-2}\text{aminocarbonil}$ ,  $C_{1-6}$ alcoxi-amino-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, aminosulfonil o  $(C_{1-4}\text{alquil})_{1-2}\text{aminosulfonil}$ , en donde cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de halógeno e hidroxi;

$R_{3b}$  se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y  $C_{1-4}\text{alquil}$ ;

45  $R_4$  es cada halógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>galquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, ciano o  $C_{1-6}$ alquilcarbonil; y  $R_5$  se selecciona de un grupo consistente de halógeno y haloC<sub>1-4</sub>alquil.

50 [0011] Un ejemplo de las revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde un doble enlace se origina entre la posición 1 y 2 y se presenta  $R_{3b}$ ;

$p$  es 0;

$q$  es 0;

$r$  es 1;

L es  $-X-C_{1-3}\text{alquil}-$  o  $-C_{1-3}\text{alquil}-Y-$ ;

X e Y, cada uno es O ó S;

55  $A_1$ , es fenil;

$R_1$  es  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, aminosulfonil o  $(C_{1-4}\text{alquil})_{1-2}\text{aminosulfonil}$ , en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

$R_{3b}$  se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y  $C_{1-4}\text{alquil}$ ;

60  $R_4$  es halógeno,  $C_{1-6}$ alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil o C<sub>3-8</sub>cicloalquil.

[0012] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde  $R_4$  es ciclopropil.

65 [0013] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde un doble enlace se origina entre la posición 1 y 2 y se presenta  $R_{3b}$ ;

p es 0;

q es 0;

r es 1;

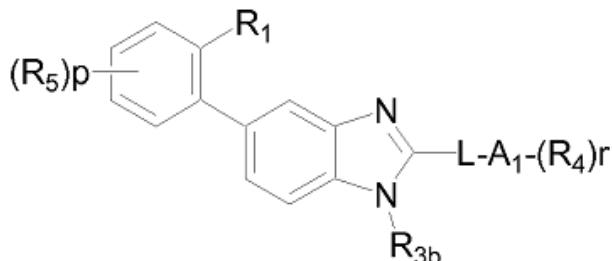
L es -C<sub>1-3</sub>alquil-O-;A<sub>1</sub> es fenil;5 R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o C<sub>1-4</sub>alquilaminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y10 R<sub>4</sub> es haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi o haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil.[0014] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (I) y una forma de ésta en donde un doble enlace se origina entre la posición 1 y 2 y se presenta R<sub>3b</sub>;

p es 0; q es 0;

r es 1;

15 L es -CH<sub>3</sub>-O-;A<sub>1</sub> es fenil;R<sub>1</sub> es metil, isopropil, metilsulfonil, metilsulfonilamino, aminosulfonil o metilaminosulfonil, en la que isopropil es opcionalmente sustituido por un sustituyente del grupo hidroxi;R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y20 R<sub>4</sub> es trifluorometil, trifluorometoxi o trifluoromethylsulfonil.

[0015] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (Ia):



35 y una forma, en donde:

40 p es 0, 1, ó 2;

r es 0, 1, 2 ó 3;

45 L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada; X e Y son cada uno O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sub>6</sub>;45 A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil;50 R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-oxi, amino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, aminocarbonil, (C<sub>1-6</sub>alkyl)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil,

55 en donde cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de C<sub>1-6</sub>alcoxi, amino, (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-2</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino, C<sub>1-2</sub>alquilsulfonilamino, halógeno, oxo e hidroxí;

60 R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil;

65 R<sub>4</sub> es cada halógeno, nitró, ciano, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxi-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquiltio, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>3-4</sub>alcoxi, C<sub>3-8</sub>cicloalquil-oxi, amino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>1-2</sub>amino, (C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil-C<sub>1-6</sub>alkyl, aminocarbonil, (C<sub>1-6</sub>alkyl)<sub>1-2</sub>aminocarbonil,

5

- 6<sub>alquill</sub>)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonilamino, aminocarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonylamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil;
- 5 R<sub>5</sub> se selecciona de un grupo consistente de halógeno, hidroxi, C<sub>1-4</sub>alquil, haloC<sub>1-4</sub>alquil, hidroxiC<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonil, nitro, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, amino, (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil y ciano; y R<sub>6</sub> es uno de los sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y de C<sub>1-4</sub>alquil.
- 10 [0016] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0, 1 ó 2; r es 0, 1, 2 ó 3; L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada; X e Y son cada uno O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sub>6</sub>; A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil; R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, aminocarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en donde cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de halógeno e hidroxi; R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil; R<sub>4</sub> es cada halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquilitio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil y C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino; R<sub>5</sub> se selecciona de un grupo consistente de halógeno, hidroxi, C<sub>1-4</sub>alquil, haloC<sub>1-4</sub>alquil, hidroxiC<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1-4</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, amino, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil y (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil; y R<sub>6</sub> es uno de los sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidrógeno y de C<sub>1-4</sub>alquil.
- 20 [0017] Un ejemplo de revelaciones es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0, 1 ó 2; r es 0, 1, 2 ó 3; L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada; X e Y son cada uno O, S, o NH; A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; benzo[1,3]dioxolil, pirindinil y quinolinil; R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, (C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-amino-carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en donde cada instancia de alquil es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo consistente de halógeno e hidroxi; R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil; R<sub>4</sub> es cada halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquilitio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil, ciano o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil; y R<sub>5</sub> se selecciona de un grupo consistente de halógeno y haloC<sub>1-4</sub>alquil.
- 25 [0018] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0, 1 ó 2; r es 1 ó 2; L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada; X e Y, cada uno es O o S; A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil; R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-aminocarbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi; R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil; R<sub>4</sub> es cada halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquilitio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil; y R<sub>5</sub> es halógeno.
- 30 [0019] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0; r es 1; L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-; X e Y, cada uno es O ó S; A<sub>1</sub> es fenil; R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi; R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil;

R<sub>4</sub> es halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil o C<sub>3-8</sub>cicloalquil.

5 [0020] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde R<sub>4</sub> es ciclopropil.

[0021] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0;

r es 1;

10 L es -C<sub>1-3</sub>alquil-O-;

A<sub>1</sub> es fenil;

R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o C<sub>1-4</sub>alquilaminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y

15 R<sub>4</sub> es haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi o haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil.

[0022] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia) y una forma de ésta, en donde p es 0;

r es 1;

20 L es -CH<sub>3</sub>-O-;

A<sub>1</sub> es fenil;

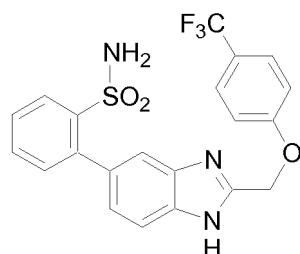
R<sub>1</sub> es metil, isopropil, metilsulfonil, metilsulfonilamino, aminosulfonil o metilaminosulfonil, en la que isopropil es opcionalmente sustituido por un sustituyente del grupo hidroxi;

R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y

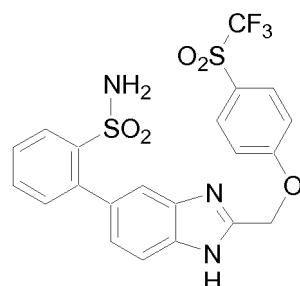
25 R<sub>4</sub> es trifluorometil, trifluorometoxi o trifluorometsulfonil.

[0023] Los compuestos 14, 26, 37-39, 44-49, 53, 68-70, 83, 87, 88, 92, 94, 95, 99.100.102-105, 108.109.111, 112.114, 115.117-126, 128-133, 136, 137.146-155 y 158 (ver más abajo) son ejemplos comparativos.

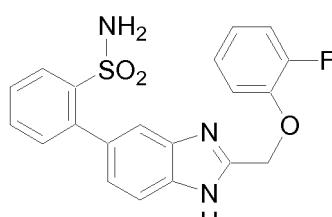
30 [0024] Un ejemplo de la presente invención es un compuesto de Fórmula (I), a menos que se haya especificado anteriormente, seleccionado del grupo que consiste de:



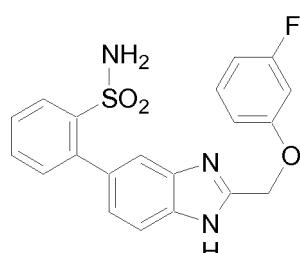
Cpd 1



Cpd 2



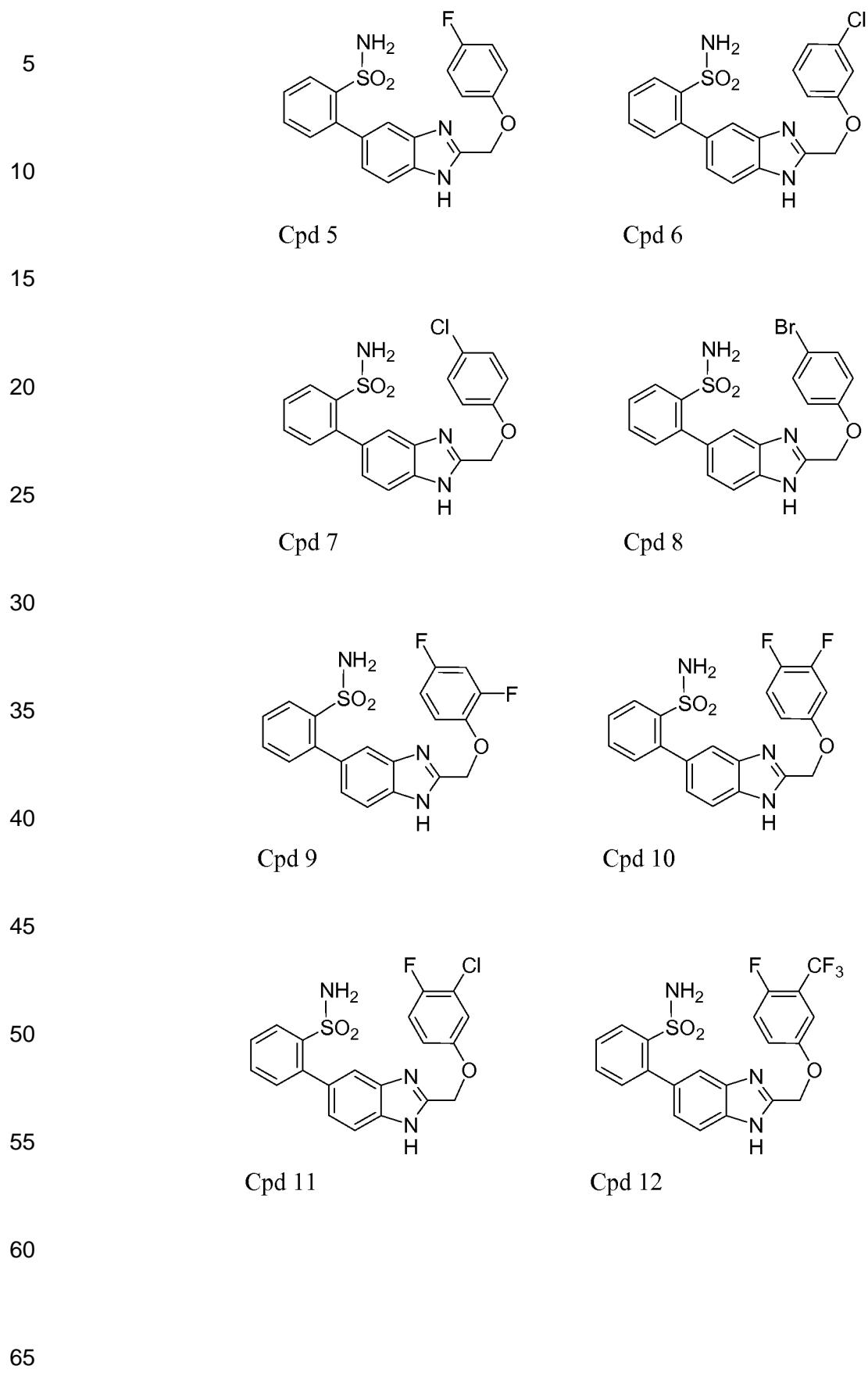
Cpd 3

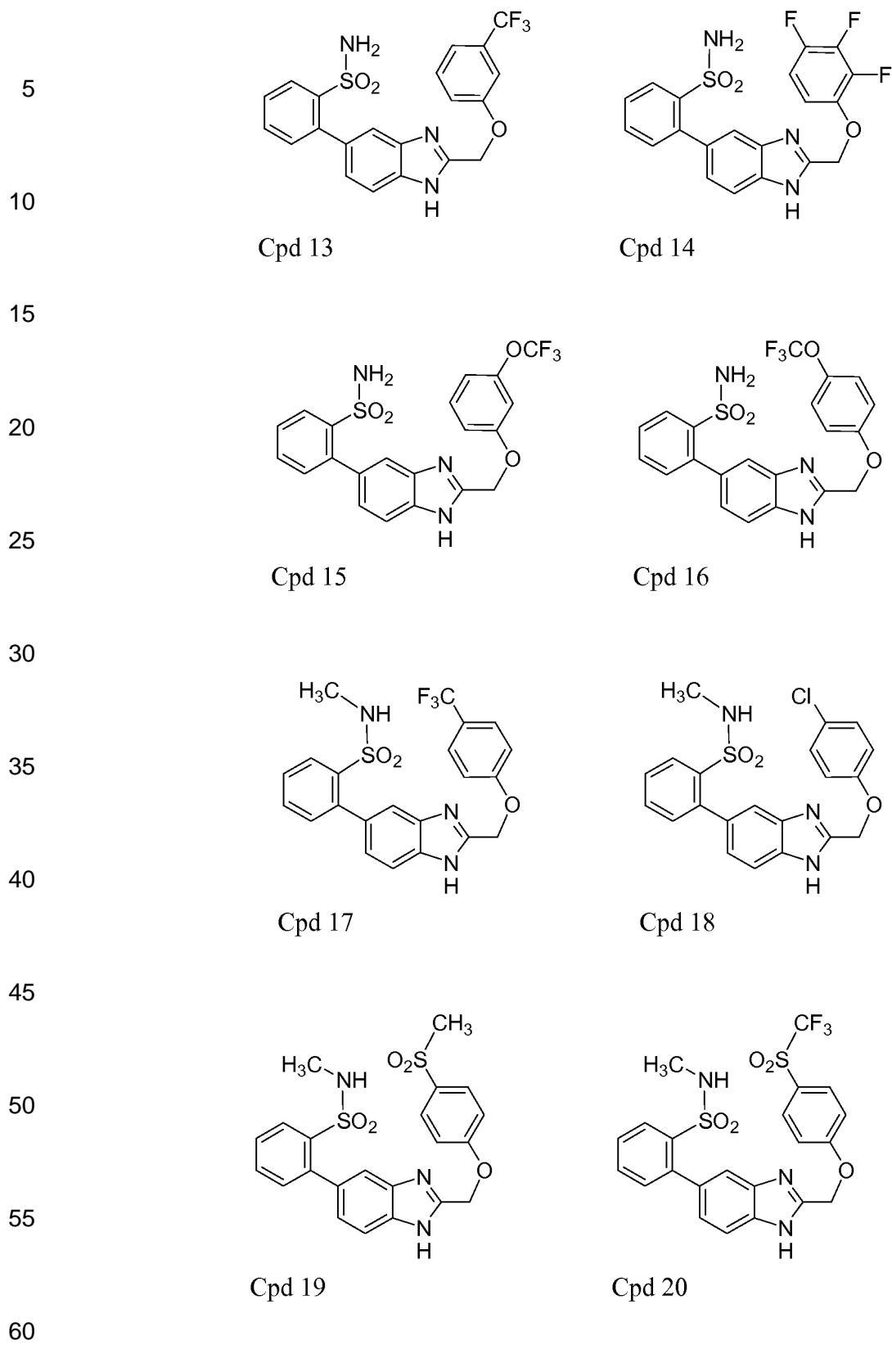


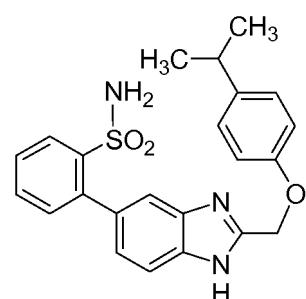
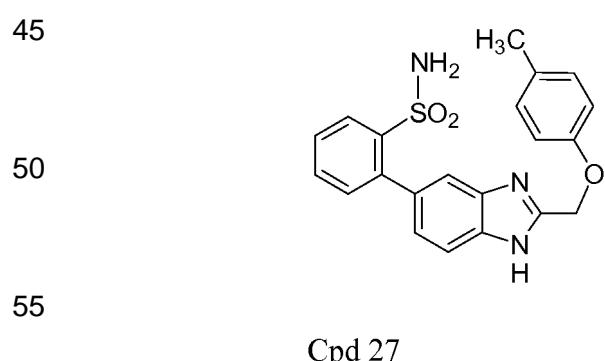
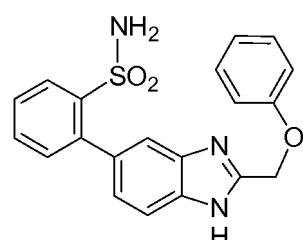
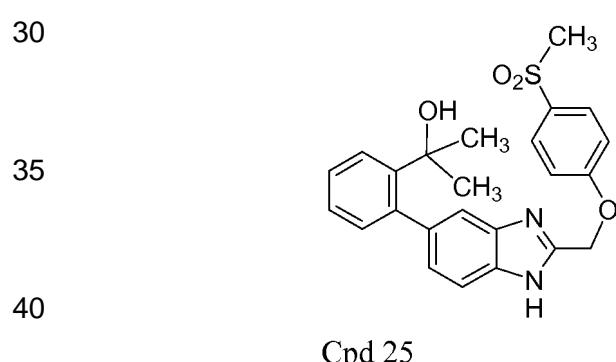
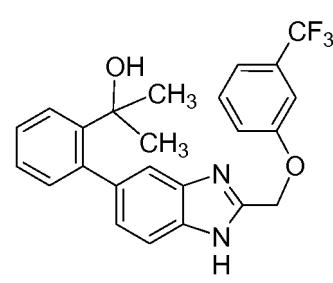
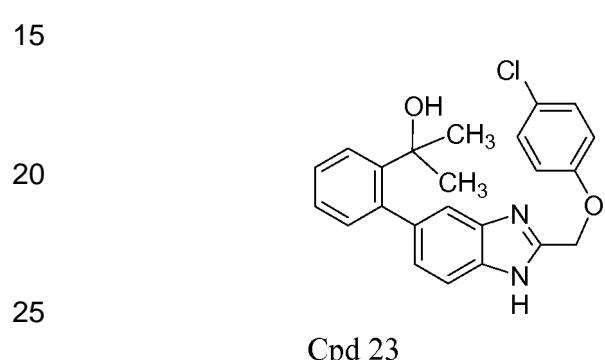
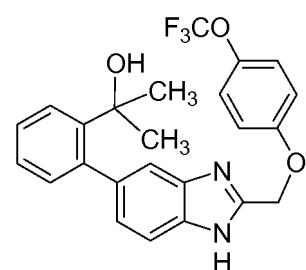
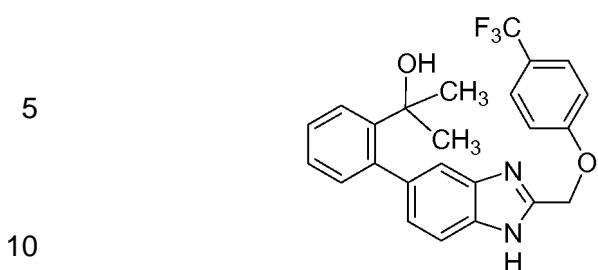
Cpd 4

60

65

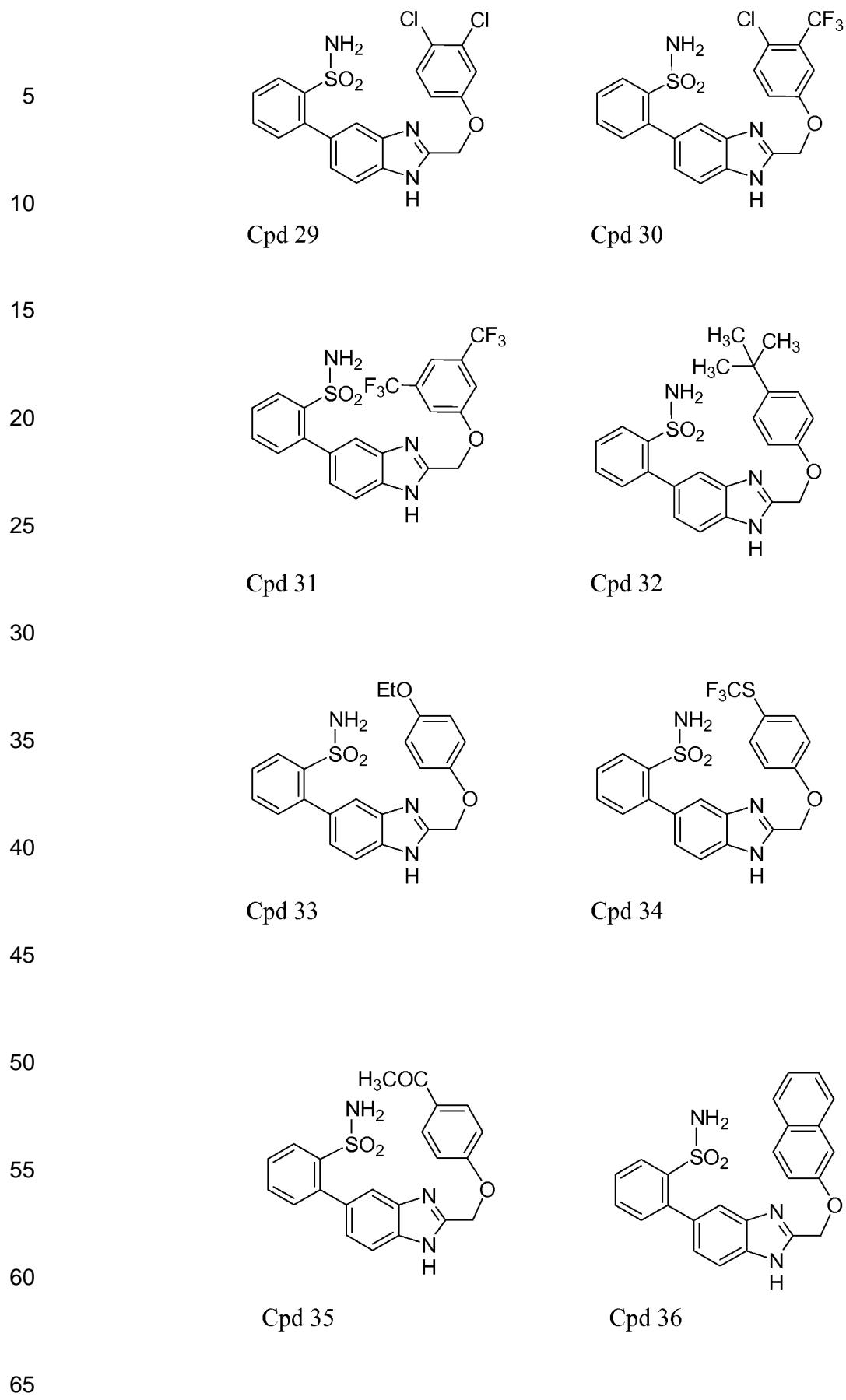




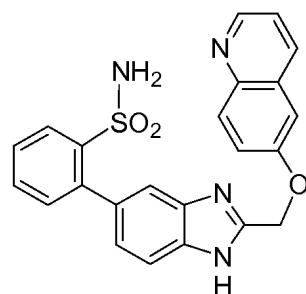


60

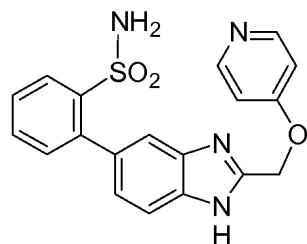
65



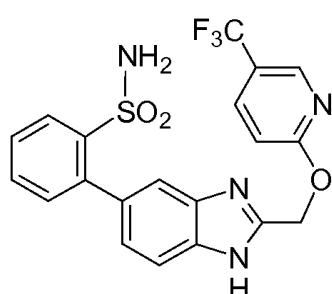
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



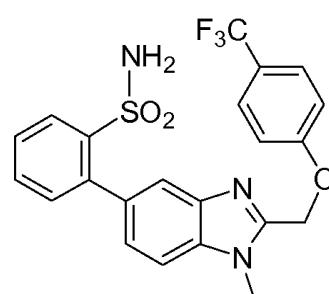
Cpd 37



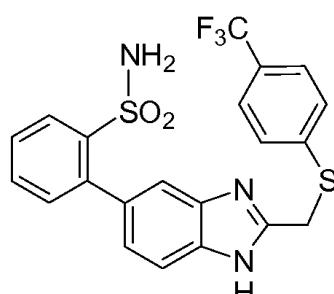
Cpd 38



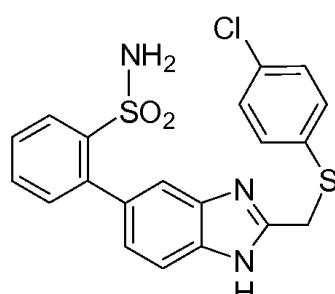
Cpd 39



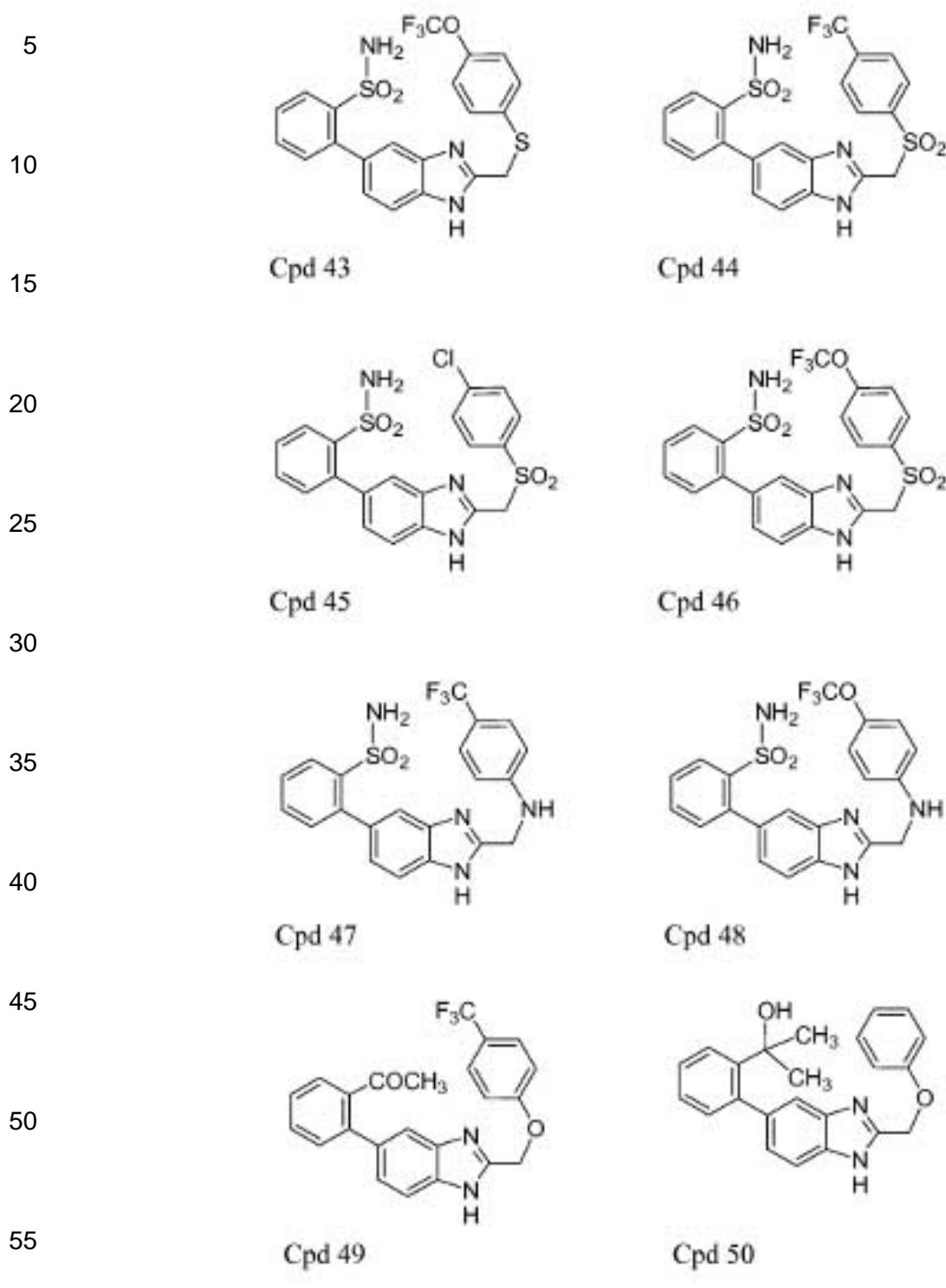
Cpd 40



Cpd 41

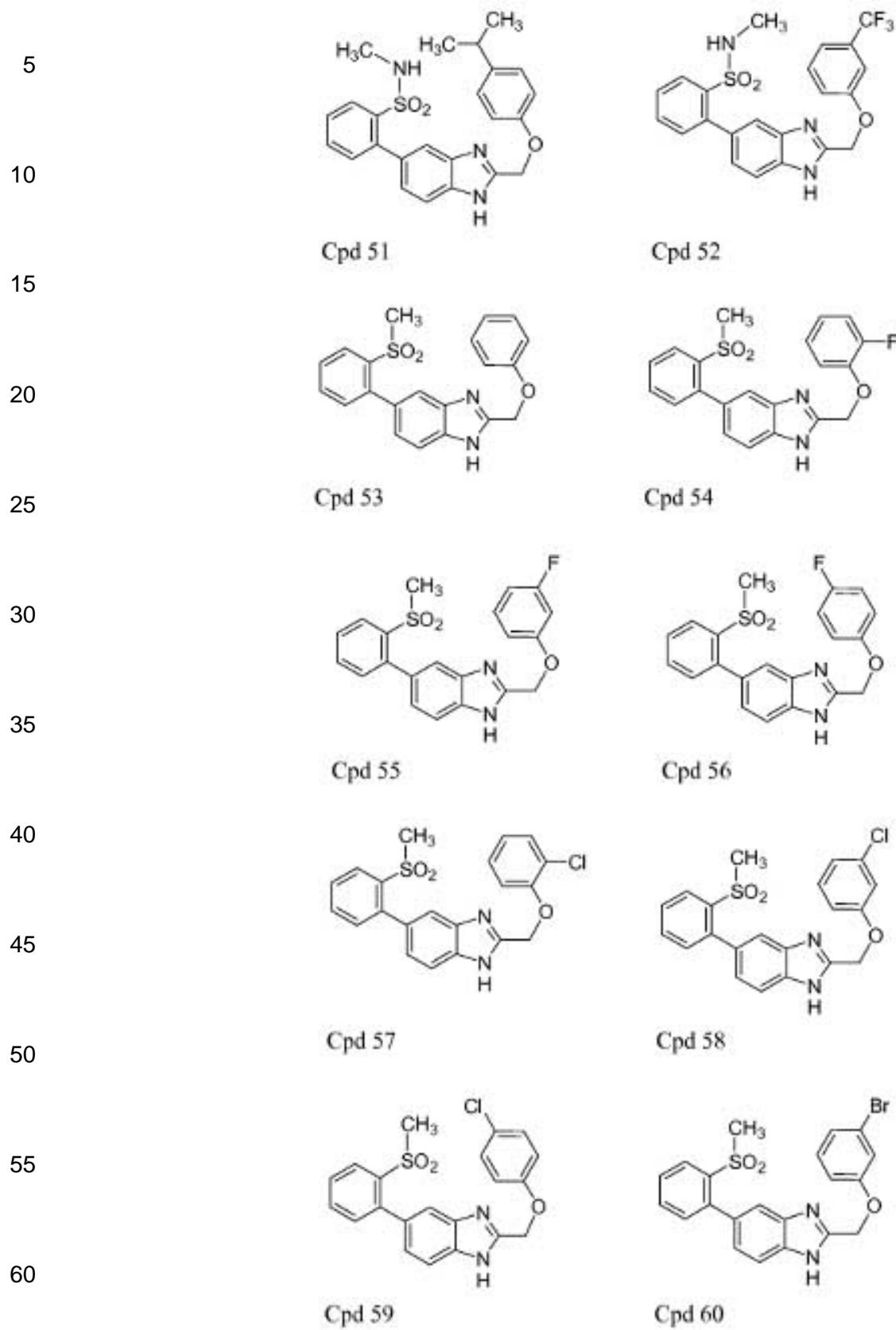


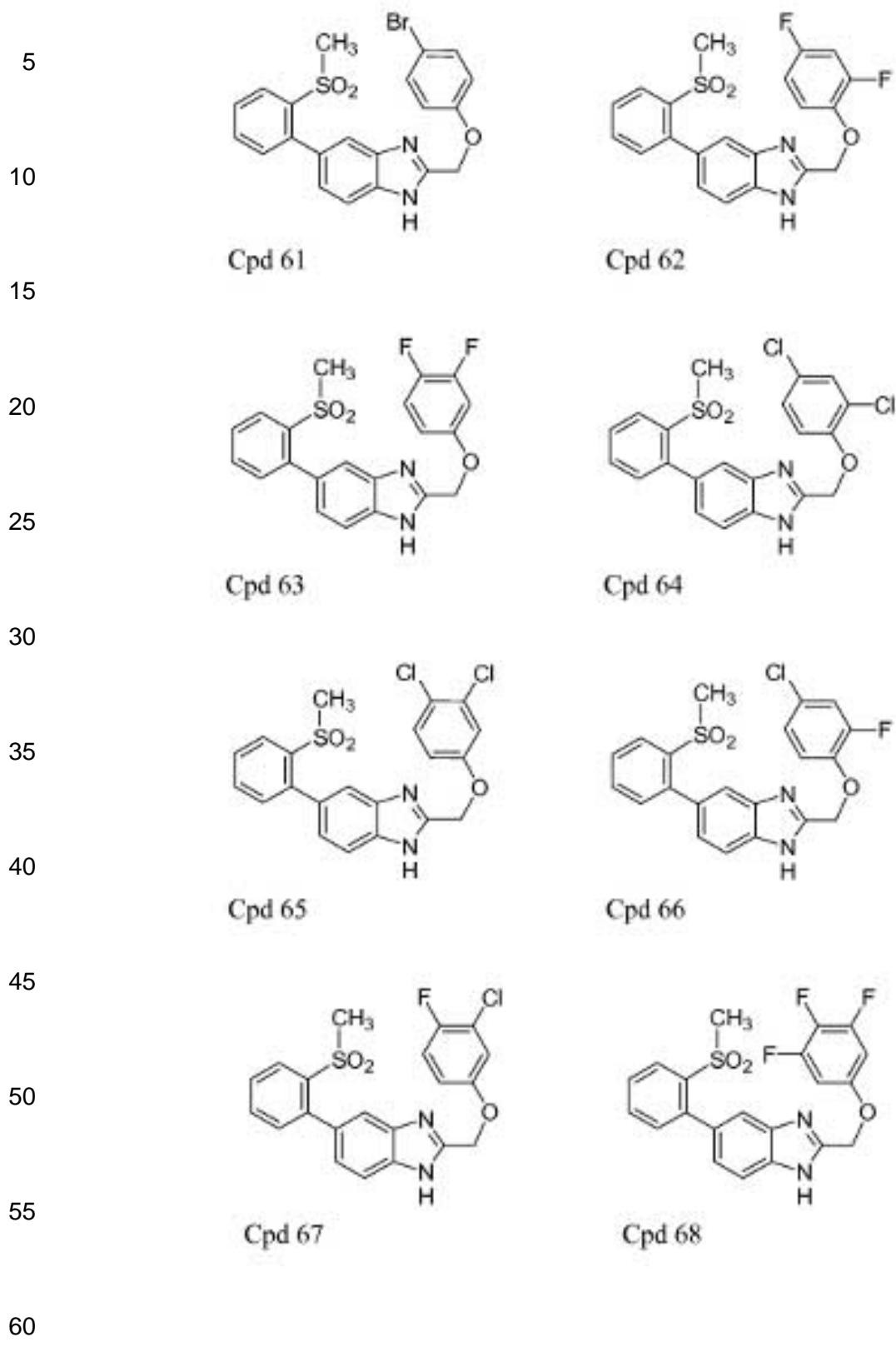
Cpd 42

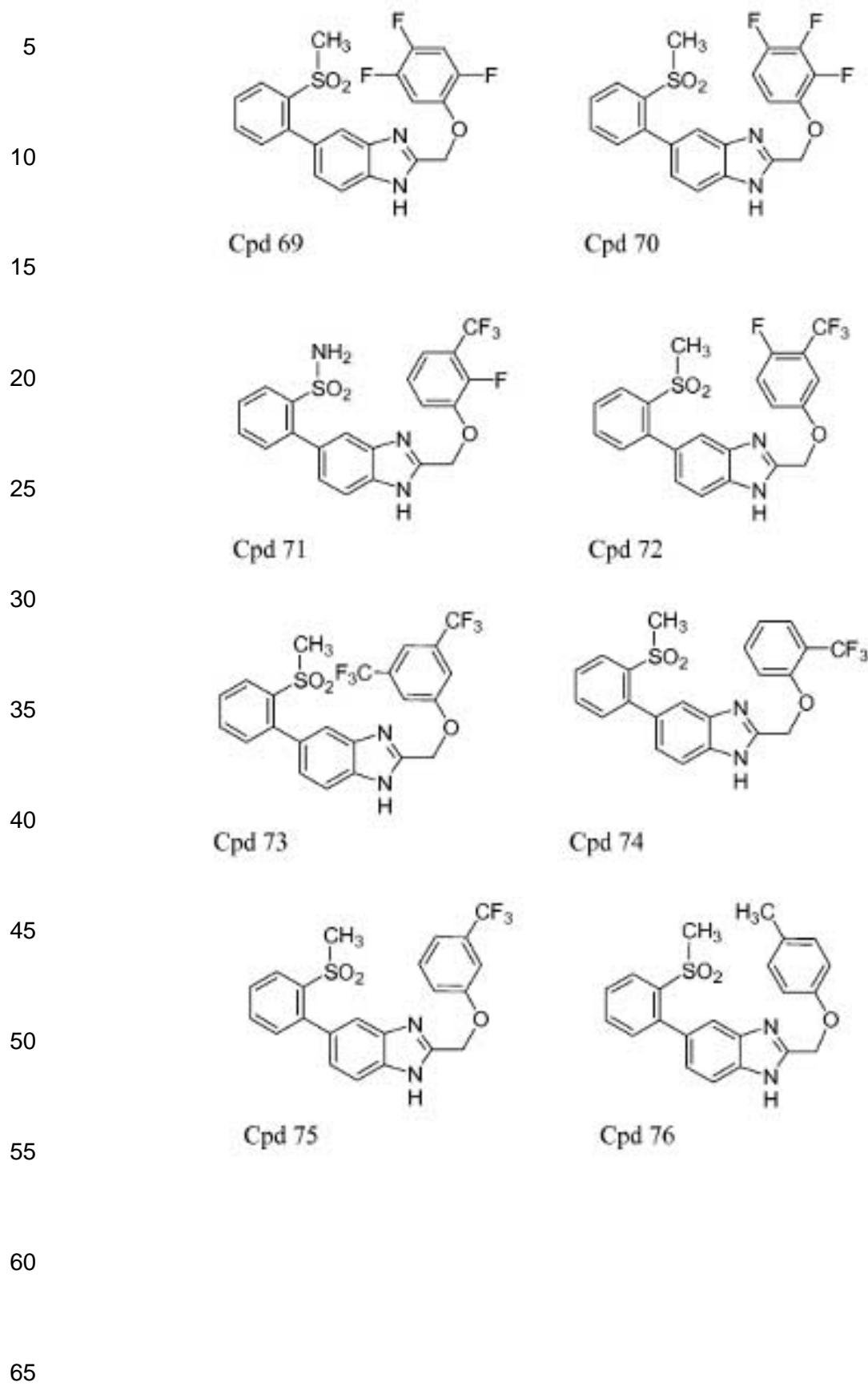


60

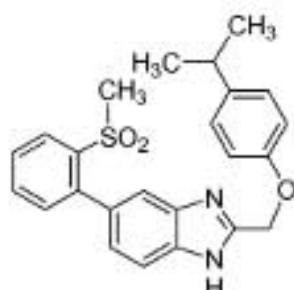
65



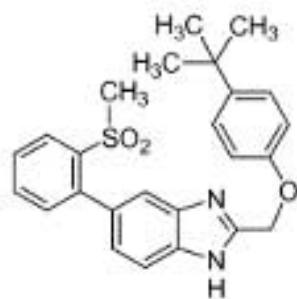




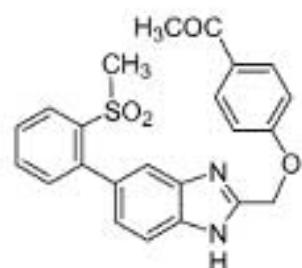
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60



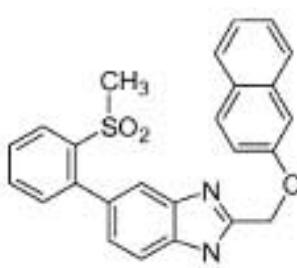
Cpd 77



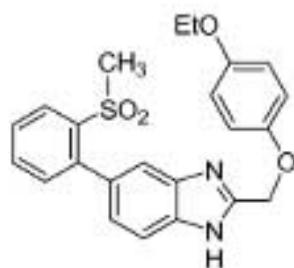
Cpd 78



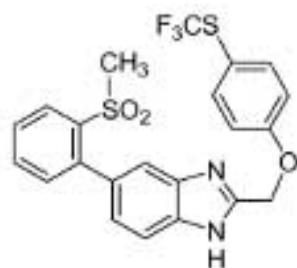
Cpd 79



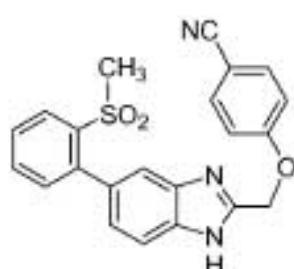
Cpd 80



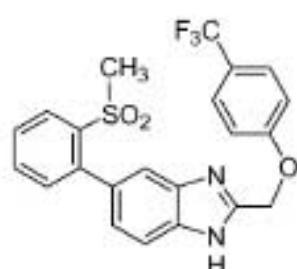
Cpd 81



Cpd 82



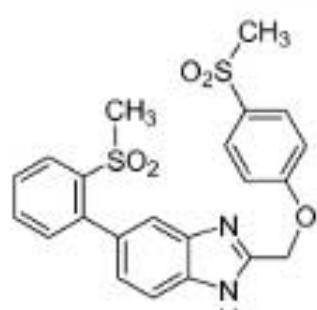
Cpd 83



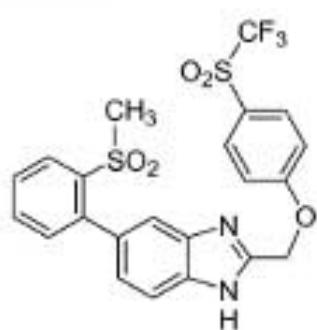
Cpd 84

65

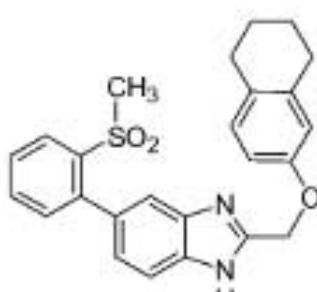
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



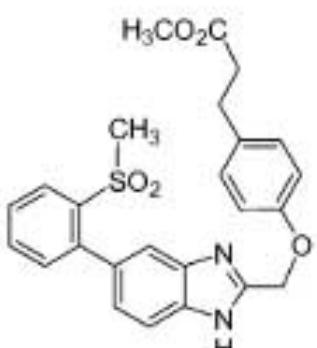
Cpd 85



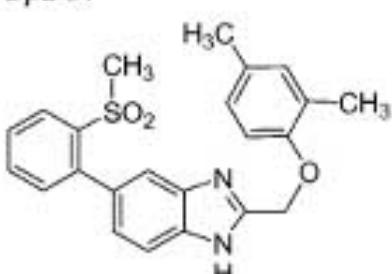
Cpd 86



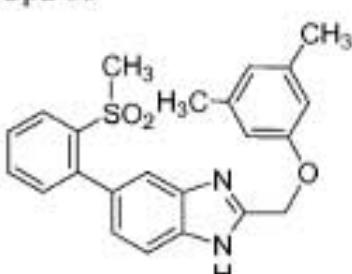
Cpd 87



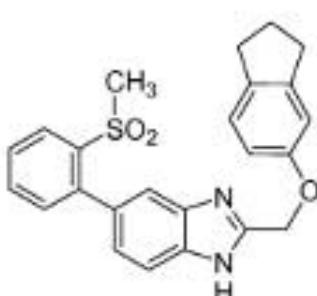
Cpd 88



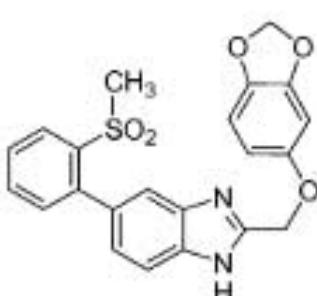
Cpd 89



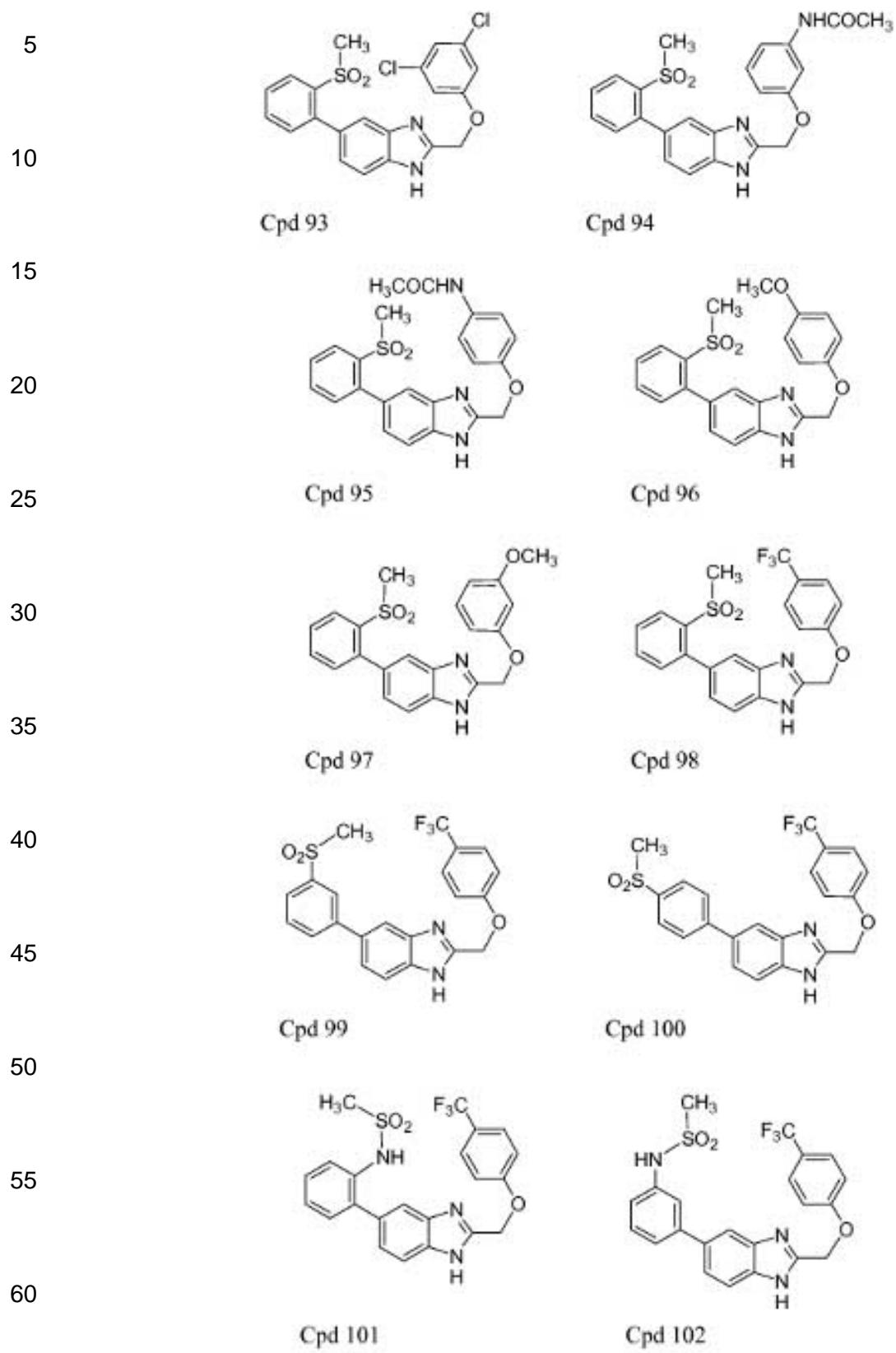
Cpd 90

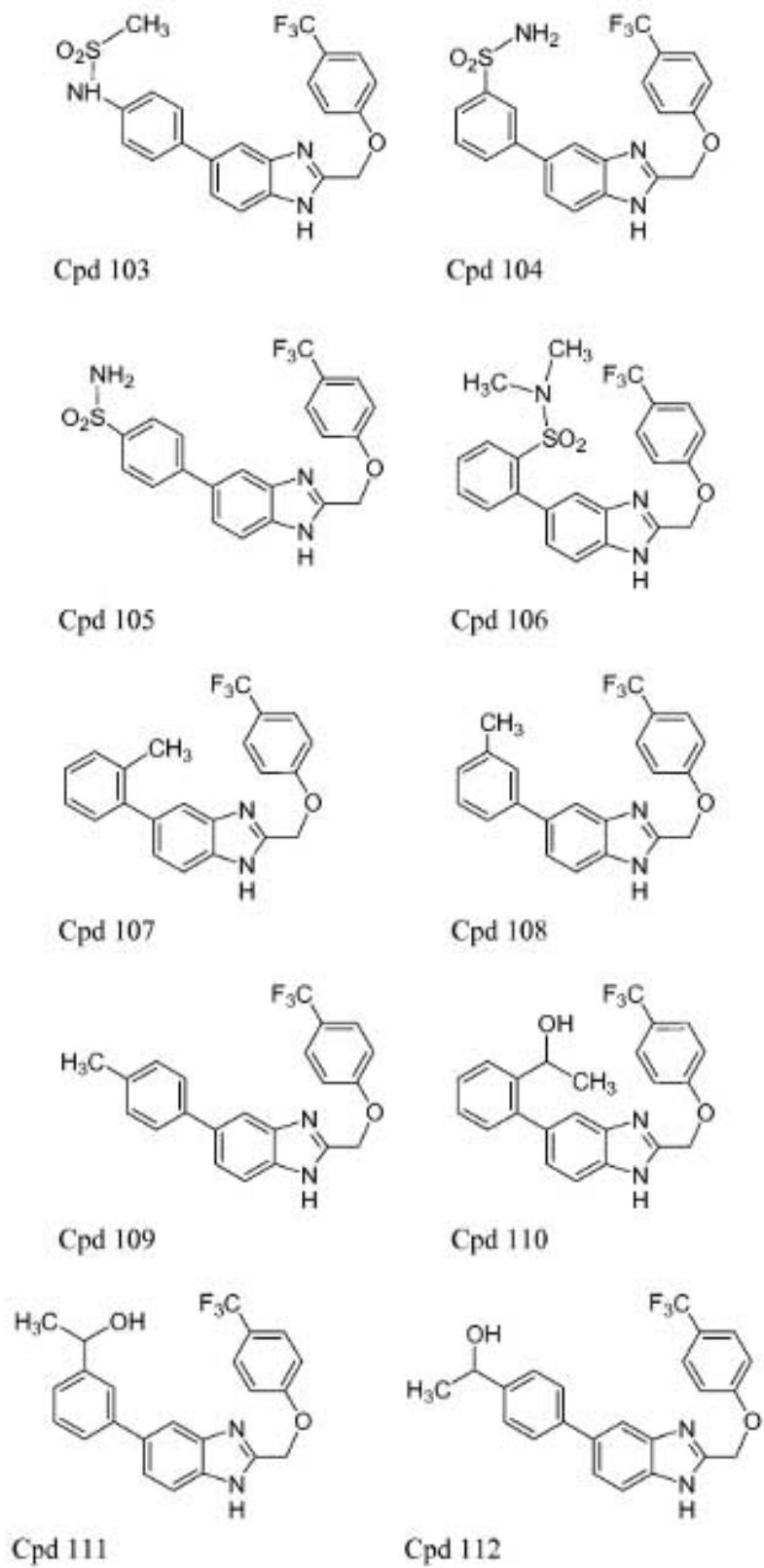


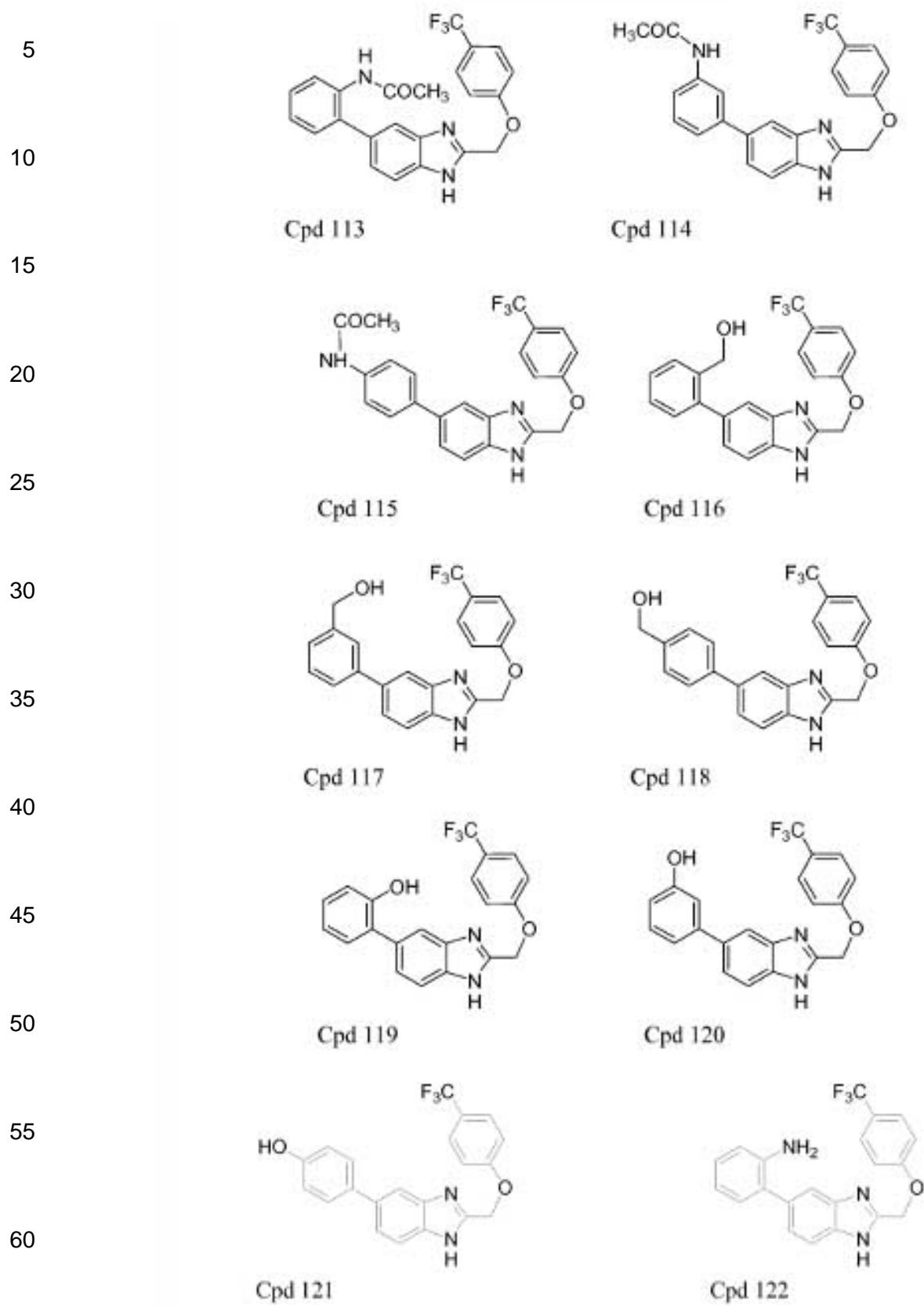
Cpd 91

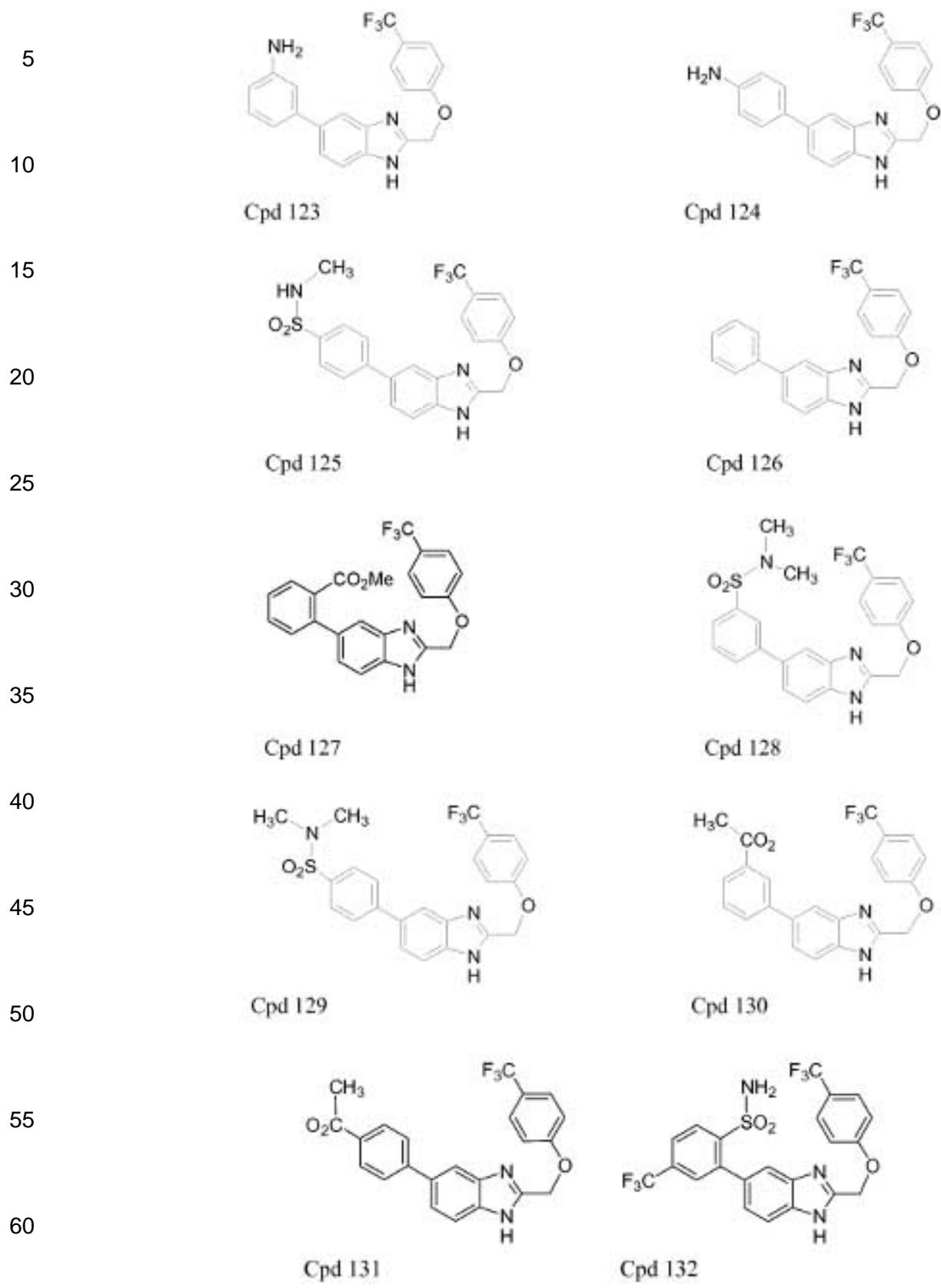


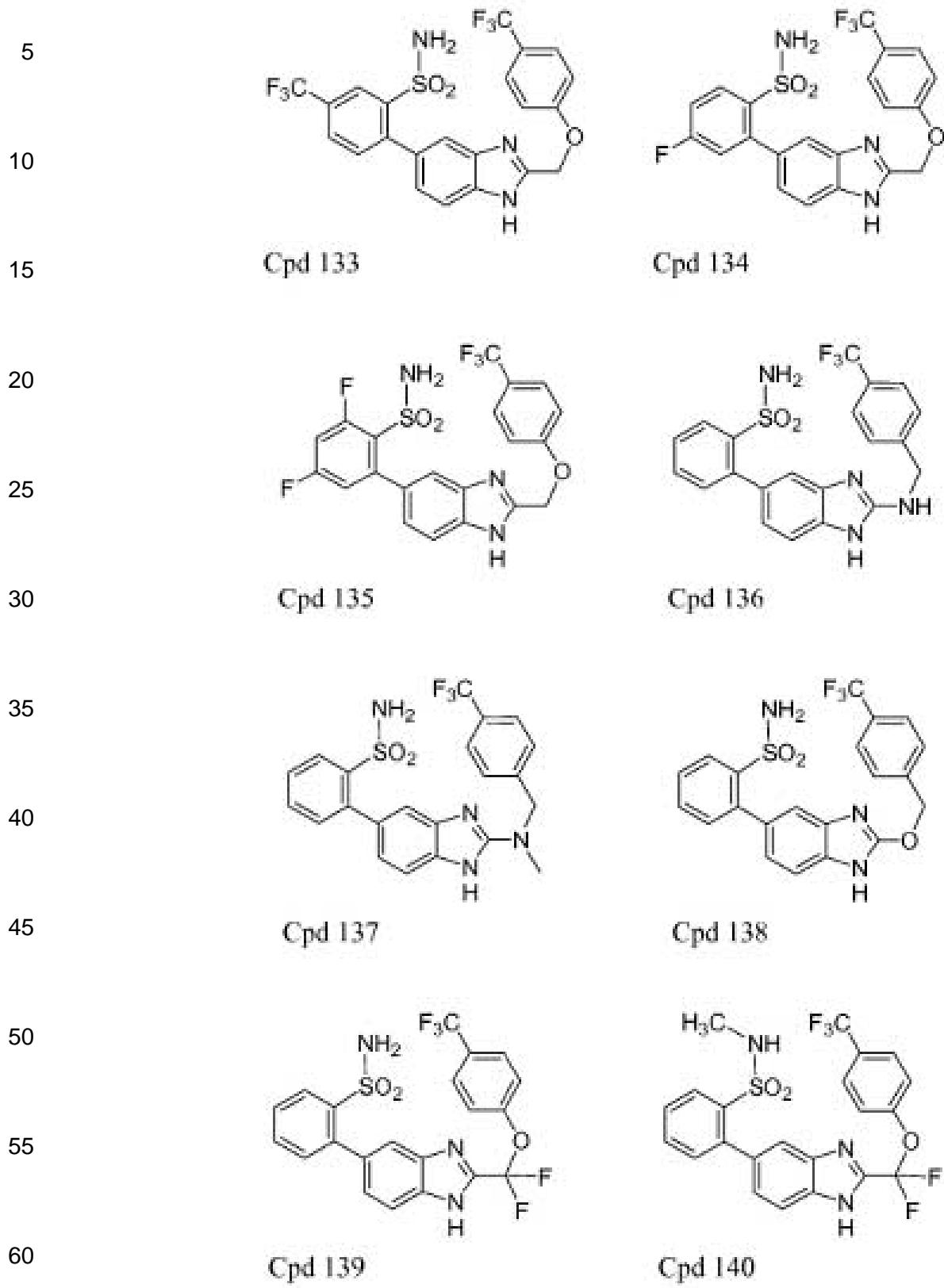
Cpd 92



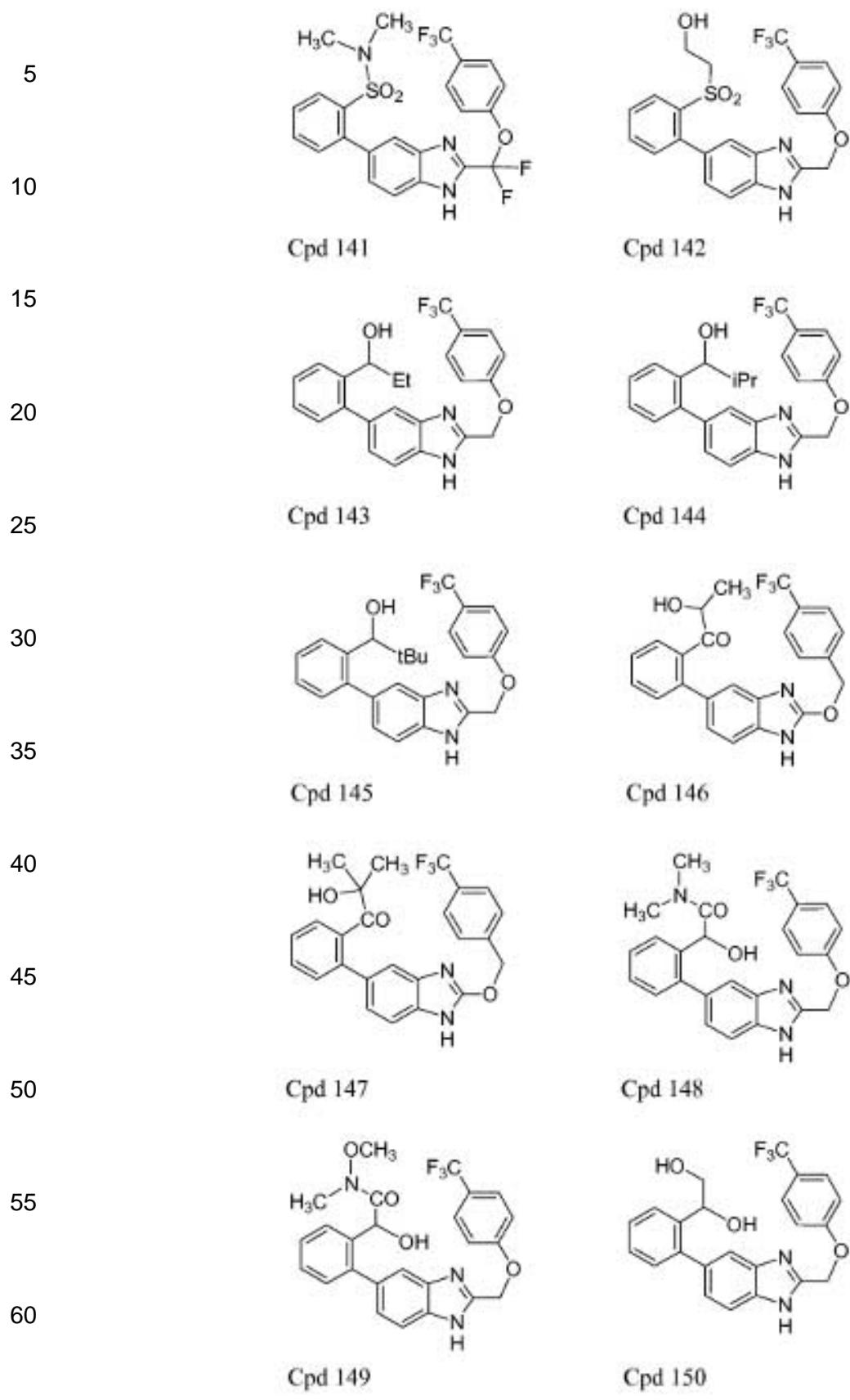
5 Cpd 103 Cpd 104  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

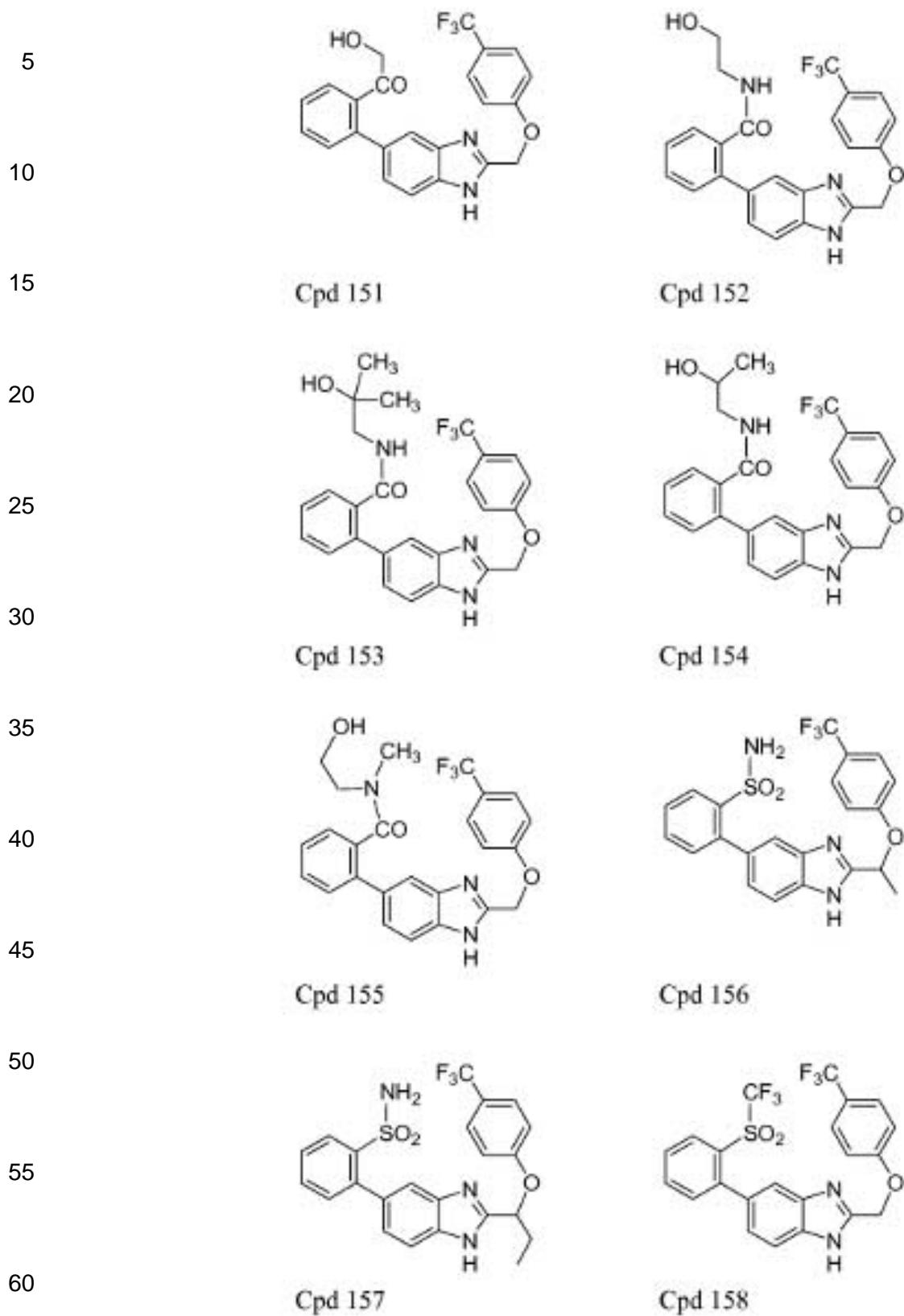




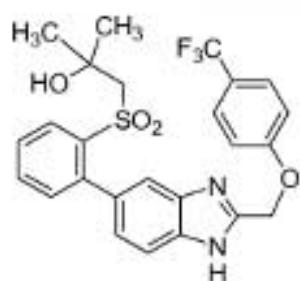


65

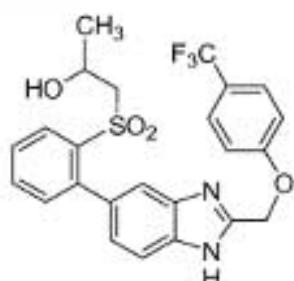




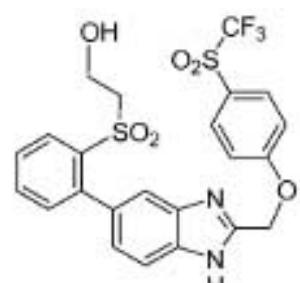
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



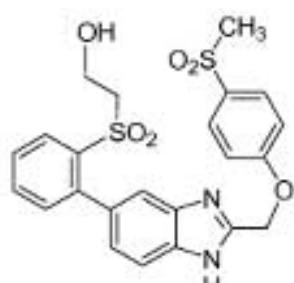
Cpd 159



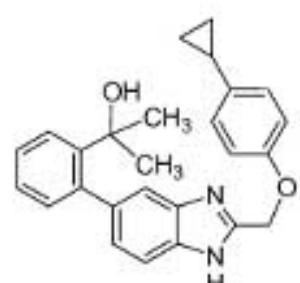
Cpd 160



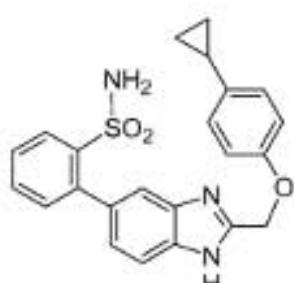
Cpd 161



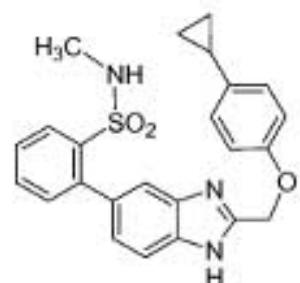
Cpd 162



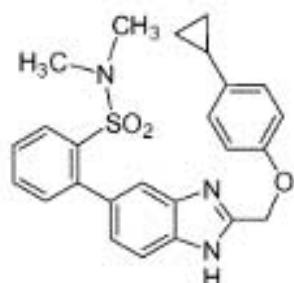
Cpd 163



Cpd 164



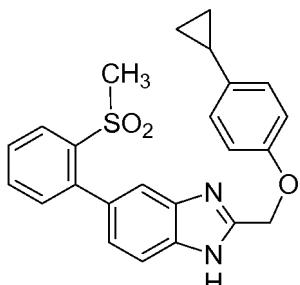
Cpd 165



Cpd 166

65

5



10

Cpd 167

15

*Forma Compuestos*

**[0025]** El término “forma” significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, que semejante puede existir sin limitaciones en forma de sal o en forma estereoisomérica, tautomérica, cristalina, polimórfica, amorfa, soluble, de hidrato, éster, profármaco o metabolito. La invención presente abarca todas estas formas compuestas y las mezclas que resulten de éstas.

**[0026]** El término “formas aisladas” significa, en referencia a los compuestos de la invención presente, que tales existen en un estado básicamente puro tal como, y sin limitación, enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (tales como el DJT o el estereoisómero USB), una mezcla de isómeros geométricos y similares. La invención presente abarca todas estas formas aisladas y las mezclas que resulten de éstas.

**[0027]** Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas o tautoméricas y las mezclas de éstas. La invención abarca todas estas formas compuestas y mezclas que resulten de éstas.

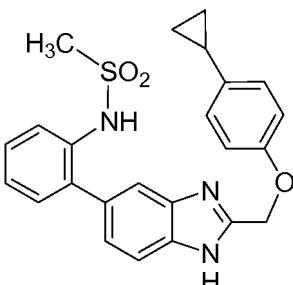
**[0028]** Los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticas aceptables. Para su uso en medicamentos, entre las sales “farmacéuticamente aceptables” de los compuestos de la Fórmula (I) se encuentran las sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos o bases. Ejemplos de tales sales ácidas son el acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camisilato (o camfosulfonato), carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, camforato, dihidrocloruro, dodecilsulfato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabramina, hidrocloruro, hidrobromuro, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, pivalato, potasio/dipotasio, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, trometano, tosilato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Entre los ejemplos de tales sales básicas se encuentran las sales de amonio, sales metálicas alcalinas, tales como sales monosódicas y disódicas y sales monopotásicas y dipotásicas, sales alcalinotérreas, tales como sales cálcica y magnésica, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina y sales con aminoácidos como la arginina. Además, los grupos que contienen formas básicas de nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, un haluro de alquilo.

**[0029]** En un ejemplo de la invención, la sal de los compuestos de Fórmula (I) es seleccionada de un grupo conformado por acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camisilato, carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, camforato, dihidrocloruro, difosfato, dipotasio, disodio, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabramina, hidrocloruro, hidrobromuro, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, pivalato, potasio/dipotasio, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, trometano, tosilato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

**[0030]** En otro ejemplo de la invención, la sal de los compuestos de Fórmula (I) se selecciona de un grupo conformado de disodio, hidrocloruro y sodio.

**[0031]** La invención incluye diversos compuestos de isómeros y mezclas de éstos. El término “isómero” se refiere a los compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias poseen el mismo número y tipo de átomos, pero varían en estructura. La diferencia estructural puede presentarse en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad que tienen para rotar el plano de luz polarizada (estereoisomeros).

**[0032]** De igual forma, aquellos compuestos de la presente invención puede tener al menos una forma cristalina, polimérica o amorfa. La pluralidad de tales formas se incluye en el alcance de la invención. Además, algunos de estos compuestos pueden formar solvatos con agua (por ej., hidratos) o solventes orgánicos comunes (por ej.,



Cpd 168

15

*Forma Compuestos*

**[0025]** El término “forma” significa, en referencia a los compuestos de la presente invención, que semejante puede existir sin limitaciones en forma de sal o en forma estereoisomérica, tautomérica, cristalina, polimórfica, amorfa, soluble, de hidrato, éster, profármaco o metabolito. La invención presente abarca todas estas formas compuestas y las mezclas que resulten de éstas.

**[0026]** El término “formas aisladas” significa, en referencia a los compuestos de la invención presente, que tales existen en un estado básicamente puro tal como, y sin limitación, enantiómero, una mezcla racémica, un isómero geométrico (tales como el DJT o el estereoisómero USB), una mezcla de isómeros geométricos y similares. La invención presente abarca todas estas formas aisladas y las mezclas que resulten de éstas.

**[0027]** Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas o tautoméricas y las mezclas de éstas. La invención abarca todas estas formas compuestas y mezclas que resulten de éstas.

**[0028]** Los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de sales farmacéuticas aceptables. Para su uso en medicamentos, entre las sales “farmacéuticamente aceptables” de los compuestos de la Fórmula (I) se encuentran las sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos o bases. Ejemplos de tales sales ácidas son el acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camisilato (o camfosulfonato), carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, camforato, dihidrocloruro, dodecilsulfato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabramina, hidrocloruro, hidrobromuro, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, pivalato, potasio/dipotasio, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, trometano, tosilato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Entre los ejemplos de tales sales básicas se encuentran las sales de amonio, sales metálicas alcalinas, tales como sales monosódicas y disódicas y sales monopotásicas y dipotásicas, sales alcalinotérreas, tales como sales cálcica y magnésica, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamina y sales con aminoácidos como la arginina. Además, los grupos que contienen formas básicas de nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, un haluro de alquilo.

**[0029]** En un ejemplo de la invención, la sal de los compuestos de Fórmula (I) es seleccionada de un grupo conformado por acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camisilato, carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, camforato, dihidrocloruro, difosfato, dipotasio, disodio, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabramina, hidrocloruro, hidrobromuro, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, pivalato, potasio/dipotasio, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, trometano, tosilato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

**[0030]** En otro ejemplo de la invención, la sal de los compuestos de Fórmula (I) se selecciona de un grupo conformado de disodio, hidrocloruro y sodio.

**[0031]** La invención incluye diversos compuestos de isómeros y mezclas de éstos. El término “isómero” se refiere a los compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Tales sustancias poseen el mismo número y tipo de átomos, pero varían en estructura. La diferencia estructural puede presentarse en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad que tienen para rotar el plano de luz polarizada (estereoisomeros).

**[0032]** De igual forma, aquellos compuestos de la presente invención puede tener al menos una forma cristalina, polimérica o amorfa. La pluralidad de tales formas se incluye en el alcance de la invención. Además, algunos de estos compuestos pueden formar solvatos con agua (por ej., hidratos) o solventes orgánicos comunes (por ej.,

ésteres orgánicos como etanolato y similares). La pluralidad de tales solvatos está dirigido a ser abarcado dentro del alcance de esta invención.

*Nomenclatura química y definiciones*

- 5 [0033] Las líneas de enlaces trazadas dentro de un sistema de anillos indican que el sustituyente puede agregarse a cualquiera de los átomos de anillo sustituibles.
- 10 [0034] Como se usa en el presente, los siguientes términos están destinados a tener los siguientes significados (se proporcionan definiciones adicionales requeridas en la Especificación). Las definiciones en el presente pueden especificar que un térmico químico posea una fórmula indicada. La fórmula particular provista no está destinada a limitar el alcance de la invención, sin embargo se entrega como ilustración del término y está dirigida a incluir la pluralidad de las variaciones que se espera, se incluyan por alguien no experto en la materia.
- 15 *Definiciones*
- 20 [0035] El término "C<sub>1-8</sub>alquil" o "alquilo" hace alusión a un radical alquilo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o grupo alquilo de enlace, que comprende desde 1 a 8 átomos de carbono. El radical se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno proveniente de un átomo de carbono único y el grupo alquilo de enlace se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno proveniente de cada dos átomos en la cadena. Algunos ejemplos de no-limitantes son metil, etil, 1-propil, 2-propil, 1-butil, 2-butil, butil terciario (también conocido como U-butil o UFSUbutil), 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1-hexil, 2-hexil, 3-hexil y similares. Además, el término abarca grupos alquilos en cualquier combinación de los mismos (por ej., C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub> y similares). Un radical alquilo puede añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 25 [0036] El término "C<sub>1-8</sub>alcoxi" o "alcoxi" hace alusión a un radical alquilo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o grupo alquilo de enlace de la fórmula -O-C<sub>1-8</sub>alquil, que comprende desde 1 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos son metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, botoxilo y similares. Además, el término abarca grupos alquilos en cualquier combinación de los mismos (por ej., C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub> y similares). Un radical alcoxi puede añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 30 [0037] El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, compuesto de 3 a 14 átomos de carbono. El término incluye C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>5-6</sub>cicloalquil, C<sub>5-8</sub>cicloalquil, C<sub>5-12</sub>cicloalquil, C<sub>8-10</sub>cicloalquil, C<sub>9-13</sub>cicloalquil, C<sub>3-14</sub>cicloalquil o sistemas de anillo C<sub>3-14</sub>cicloalquil benzofundidos. Algunos ejemplos son ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, ciclooctil, 1) -indenil, indanil, adamantanil, 9H-fluoronil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, acenaftenil, biciclo[2.2.1]heptenil y similares. Puede añadirse radicales de C<sub>3-14</sub>cicloalquil a una molécula principal y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 35 [0038] El término "C<sub>3-14</sub>cicloalquil" alude a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, de tipo monocíclico, policíclico o radical de sistema de anillo hidrocarbonado benzofundido derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno desde un átomo de anillo de carbono único. El término también incluye C<sub>3-8</sub>cicloalquil, C<sub>3-10</sub>cicloalquil, C<sub>5-6</sub>cicloalquil, C<sub>5-8</sub>cicloalquil, C<sub>5-12</sub>cicloalquil, C<sub>9-13</sub>cicloalquil, C<sub>5-14</sub>cicloalquenil y sistemas de anillo C<sub>3-14</sub>cicloalquil benzofundidos. Algunos ejemplos son ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, ciclooctil, 1) -indenil, indanil, 9H-fluoronil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, acenaftenil, adamantanil, biciclo[2.2.1]heptenil y similares. Un radical cicloalquil puede añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 40 [0039] El término "benzofundido", utilizado como prefijo para el sistema de anillos, hace alusión a un radical formado por cualquier sistema de anillos fundido con un anillo de benceno. Un radical benzofundido puede añadirse a una molécula principal, mediante cada anillo de sistema bicíclico y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 45 [0040] El término "aril" hace referencia a los sistemas de anillo aromático monocíclicos o bicíclicos que contengan de 6 a 12 carbonos en el anillo. Algunos ejemplos son el fenilo, bifenilo, naftaleno, azulenilo, antacenilo y similares. Los radicales aril pueden añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.
- 50 [0041] El término "aromático" hace referencia a un sistema de anillo hidrocarbonado cicloalquílico que posee un sistema insaturado de electrones conjugado en r.
- 55 [0042] El término hétero, utilizado como prefijo en un sistema de anillos, hace referencia al remplazo de al menos un átomo de carbono con uno o más heteroátomos seleccionados de forma independiente desde un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Algunos ejemplos incluyen anillos en donde 1, 2, 3 ó 4 miembros del anillo son átomos de nitrógeno; o 1, 2 ó 3 son átomos de nitrógeno y 1 miembro es un átomo oxigenado o de azufre. Cuando las valencias

disponibles lo permitan, hasta dos miembros de anillos adyacentes pueden ser heteroátomos; en donde un heteroátomo es nitrógeno y el otro corresponde a un heteroátomo seleccionado desde N, S u O.

**[0043]** El término “heterociclo” hace alusión a sistema de anillos en radical (saturado J F o parcialmente insaturado) monocíclico, policíclico o benzofundido. Los miembros de anillo heteroatómico son seleccionados de al menos uno de los siguientes: N, O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Algunos ejemplos son 2H-pirrolil, 2-pirrolil, 3-pirrolinil, pirrolidinil, 2-imidazolinil (también conocido como 4,5-dihidro-1 H-imidazolil), imidazolidinil, 2-pirazolinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tetrazolinil, tetrazolidinil, piperidinil, morfolinil, 1,4-ditianil, tiomorfolinil, piperazinil, azetidinil, azepanil, dihidro-piranil, tetrahidro-furanil, tetrahidro-thienil, tetrahidro-pirani, tetrahidro-piridazinil, hexahidro-1,4-diazepinil, hexahidro-1,4-oxazepanil, 1,3-dioxolanil, 1,4-dioxanil, 1,3-benzodioxolil (también conocido como benzo[1,3]dioxolil), 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil (también conocido como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinil) y similares. Los radicales heterociclo pueden añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

**[0044]** El término “heteroaryl” hace alusión a sistema de anillos en radical monocíclico, policíclico o benzofundido. Los miembros de anillo heteroatómico son seleccionados de al menos uno de los siguientes: N, O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

**[0045]** Algunos ejemplos son furanilo, tienil, pirrolil, pirazolil, 1 -Imidazolil, isotiazolil, isoxazolil, oxazolil, tiazolil, oxadiazolil, triazolil, tiadiazolyl, 1 -tetrazolil, 2) tetrazolil, 1) -[1,2,3]triazolil, 2) -[1,2,3]triazolil, 4) [1,2,4]triazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolizinil, indolil, azaindolil, indazolil, azaindazolil, isoindolil, benzofuranil, benzotienil, benzoimidazolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzoisoxazolil, benzotiadiazolil, benzotriazolil, purinil, 4H-quinolizinil, quinolinil, isoquinolinil, cinnolinil, ftalzinil, quinazolinil, quinoxalinil, 1,8-naftiridinil, pteridinil y similares. Los radicales heteroariles pueden añadirse a una molécula principal y posteriormente sustituirse en cualquier átomo cuando lo permitan las valencias disponibles.

**[0046]** El término “C<sub>1-6</sub>alcoxi-C<sub>1-6</sub>alquil” es un radical de la fórmula: -C<sub>1-6</sub>alquil-O-C<sub>1-6</sub>alquil.

**[0047]** El término “C<sub>1-6</sub>alcoxcarbonilamino” es un radical de la fórmula: -NH-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>alquil. Un ejemplo es C<sub>1-3</sub>alquilcarbonilamino.

**[0048]** El término “(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino” es un radical de la fórmula: -NH-C<sub>1-6</sub>alquil o -N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>. Un ejemplo es (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>amino.

**[0049]** El término “(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil” es un radical de la fórmula: -C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>alquil o -C(O)-N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>. Un ejemplo es (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonil.

**[0050]** El término “(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino” es un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>alquil o -C(O)-N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>. Un ejemplo es (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminocarbonilamino.

**[0051]** El término “(C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil” es un radical de la fórmula: -SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-6</sub>alquil o -SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>.

**[0052]** El término “C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilamino” es un radical de la fórmula: -NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>alquil. Un ejemplo es C<sub>1-3</sub>alquicarbonilamino.

**[0053]** El término “C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil” es un radical de la fórmula: -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquil.

**[0054]** El término “C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino” es un radical de la fórmula: -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquil.

**[0055]** El término “C<sub>1-6</sub>alquiltio” es un radical de la fórmula: -S-C<sub>1-6</sub>alquil.

**[0056]** El término “amino” es un radical de la fórmula: -NH<sub>2</sub>.

**[0057]** El término “aminocarbonil” es un radical de la fórmula: -C(O)-NH<sub>2</sub>.

**[0058]** El término “aminocarbonilamino” es un radical de la fórmula: -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>.

**[0059]** El término “aminosulfonil” es un radical de la fórmula: -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

**[0060]** El término “C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-6</sub>alquil” es un radical de la fórmula: -C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-8</sub>cicloalquil. Un ejemplo es C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil.

**[0061]** El término “C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-6</sub>alcoxi” es un radical de la fórmula: -O-C<sub>1-6</sub>alquil-C<sub>3-8</sub>cicloalquil. Un ejemplo es C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alcoxi.

- [0062] El término “C<sub>3-8</sub>cicloalquil-oxi” es un radical de la fórmula: -O-C<sub>3-8</sub>cicloalquil.
- [0063] El término “(C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>1-2</sub>-amino” es un radical de la fórmula: -NH-(C<sub>3-8</sub>cicloalquil) o -N(C<sub>3-8</sub>cicloalquil)<sub>2</sub>.
- 5 [0064] El término “(C<sub>3-8</sub>cicloalquil-C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>-amino” es un radical de la fórmula: -NH-C<sub>1-4</sub>alquil-C<sub>3-8</sub>cicloalquil o -N(C<sub>1-4</sub>alquil-C<sub>3-8</sub>Cicloalquil)<sub>2</sub>.
- [0065] El término “oxo” es un radical de la fórmula: =O.
- 10 [0066] El término “halógeno” o “halo” hace referencia al grupo cloro, bromo, fluoro o yodo.
- [0067] El término “halo-C<sub>1-6</sub>alquil” es un radical de la fórmula: -C<sub>1-6</sub>alquil(halo)n, en la que “n” representa la cantidad de valencias disponibles en C<sub>1-6</sub>alquil el cual puede sustituirse por un uno o más átomos halógenos mientras permanece estable. Algunos ejemplos son difluorometil, trifluorometil, trifluoroetil, clorometil y similares.
- 15 [0068] El término “halo-C<sub>1-6</sub>alcoxi” es un radical de la fórmula: -O-C<sub>1-6</sub>alquil(halo)n, en la que “n” representa la cantidad de valencias disponibles en C<sub>1-6</sub>alcoxi el cual puede sustituirse por un uno o más átomos halógenos mientras permanece estable. Algunos ejemplos son difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, clorometoxi y similares.
- 20 [0069] El término “halo-C<sub>1-6</sub>alquilsulfonill” es un radical de la fórmula: -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alquil(halo)n, en la que “n” representa la cantidad de valencias disponibles en C<sub>1-6</sub>alquil el cual puede sustituirse por un uno o más átomos halógenos mientras permanece estable. Un ejemplo es trifluoromethylsulfonil y similares.
- 25 [0070] El término “perfluorinado” se refiere a un radical que es sustituido por átomos del grupo fluoro en la medida en que lo permitan las valencias disponibles mientras permanezca estable.
- [0071] El término “sustituido”, hace a la alusión a la molécula principal en que uno o más átomos de hidrógeno fueron reemplazados por uno o más fracciones funcionales del radical. La cantidad permitida por las valencias disponibles limita la cantidad de sustituyentes. La sustitución no se limita a la molécula principal, sin embargo también puede suscitarse en un radical sustituyente, en el donde el radical sustituyente se convierte en un grupo de enlace.
- 30 *Uso terapéutico*
- 35 [0072] Los químicos nocivos, estímulos termales y mecánicos excitan las terminaciones nerviosas periféricas de neuronas sensoriales de pequeño diámetro (nociceptores), que provienen de ganglios sensoriales (por ej., raíz dorsal, ganglios nodosos y trigeminale), los cuales envían señales que se perciben como dolor. Los nociceptores cumplen un rol fundamental en la detección de estímulos peligrosos o potencialmente dañinos (por ej., nocivos térmicos, químicos y/o mecánicos) que surgen de cambios en el ambiente extracelular durante situaciones de inflamación, isquémicas o de tipo traumáticas y que causen o posean el potencial para infringir daño tisular (Wall, P.D., y Mezack, R., Texbook of Pain, 2005, New York: Churchill Livingstone).
- 40 [0073] Los nociceptores transducen estímulos nocivos en despolarización de membrana la cual conduce a un potencial de acción, su condición subsiguiente de CNS, y en última instancia a la percepción del dolor, disconformidad, etc., así como también a ciertas respuestas unidas a lo ya mencionado. A nivel molecular, la nocicepción se lleva a cabo por canales iónicos y/o receptores. Compuestos vaniloideos derivados de vegetales (por ej., capsaicina y resiniferatoxina) se conocen por despolarizar en forma selectiva a los nociceptores y producir sensaciones de dolor por ardor, generalmente provocadas por pimientos picantes. Por lo tanto, la capsaicina imita el accionar de estímulos psicológicos/endógenos que activan la “ruta nociceptiva”. Los avances en biología del dolor han identificado un receptor vaniloide conocido como TRPV1 (también conocido como receptor la capsaicina). Debido a que los nociceptores son conductores de dolor no deseado y condiciones de inflamación en seres humanos y animales, la modulación de su función constituye una estrategia validada para terapias paliativas u otras de tipo analgésica.
- 45 [0074] Los compuestos de la presente invención demuestran alta afinidad de TRPV1. En consecuencia, la presente invención se dirige a compuestos para utilizar en un método para tratar una enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 que incluye la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) abarcado por las declaraciones anexadas.
- 50 [0075] En un ejemplo de la invención, la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.
- 55 [0076] En un ejemplo de la invención, la cantidad efectiva de compuestos de Fórmula (I) abarcada en las declaraciones anexadas, se encuentra dentro de un rango aproximado de 0,001 mg/kg/día a alrededor de 300 mg/kg/día.
- 60
- 65

**[0077]** En otro ejemplo de la invención, el compuesto de Fórmula (I) abarcado por las declaraciones anexadas puede utilizarse en la elaboración de un medicamento para tratar la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1, en donde la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.

**[0078]** En un ejemplo relacionado de la invención, el compuesto de Fórmula (I) abarcado por las declaraciones anexadas puede utilizarse como medicina para tratar la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1, en donde la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.

**[0079]** Los compuestos de Fórmula (I) pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprendan cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Los portadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier solvente adecuado, medida de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que también puedan ser componentes de la fórmula comprenden rellenos, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

**[0080]** Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía que logre su función prevista. Algunos ejemplos incluyen vías parentales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, transdérmicas, bucales u oculares. De manera alternativa o simultánea, la administración puede llevarse a cabo por la vía oral. Las fórmulas apropiadas de administración parental comprenden las soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles, soluciones acídicas, soluciones alcalinas, soluciones dextrosas al agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de ciclodextrina.

**[0081]** Un aspecto del uso de un compuesto de Fórmula (I) comprende la utilización de un compuesto instantáneo como marcador, en donde el compuesto se etiqueta con un ligando conocido como radioligando (seleccionado del deuterio, tritio y similares).

**[0082]** Un compuesto representativo de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de los siguientes, salvo donde ya se indicó que fuera un ejemplo comparativo:

Cpd	Nombre
1	2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2	2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
3	2-[2-(2-fluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
4	2-[2-(3-fluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
5	2-[2-(4-fluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
6	2-[2-(3-cloro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
7	2-[2-(4-cloro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
8	2-[2-(4-bromo-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
9	2-[2-(2,4-difluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
10	2-[2-(3,4-difluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
11	2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
12	2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
13	2-[2-(3-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
14	2-[2-(2,3,4-trifluoro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
15	2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
16	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
17	N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
18	2-[2-(4-cloro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
19	2-[2-(4-metanosulfonil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
20	N-metil-2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
21	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
22	2-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
23	2-{2-[2-(4-cloro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
24	2-{2-[2-(3-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
25	2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
26	2-(2-fenoxyimethyl-1H-benzimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,
27	2-(2-p-toliloximethyl-1H-benzimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,
28	2-[2-(4-isopropil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
29	2-[2-(3,4-dicloro-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
30	2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
31	2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
32	2-[2-(4-tert-butyl-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
33	2-[2-(4-ethoxy-fenoxyimethyl)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,

(continuación)

34	2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
35	2-[2-(4-acetil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
5 36	2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
37	2-[2-(quinolin-6-iloximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
38	2-[2-(piridin-4-iloximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
39	2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
40	2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
10 41	2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
42	2-[2-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
43	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
44	2-[2-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
45	2-[2-(4-cloro-bencenosulfonilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
15 46	2-[2-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
47	2-{2-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-1H-benzimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,
48	2-{2-[(4-trifluorometoxi-fenilamino)-metil]-1H-benzimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,
49	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-etanona,
50	1-[2-(2-fenoximetil-1H-benzimidazol-5-il)-fenyl]-propan-2-ol,
20 51	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
52	N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazola-5-il]-bencenosulfonamida,
53	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-fenoximetil-1H-benzimidazola,
54	2-(2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
25 55	2-(3-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
56	2-(4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
57	2-(2-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
58	2-(3-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
59	2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
30 60	2-(3-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
61	2-(4-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
62	2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
63	2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
64	2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
65	2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
35 66	2-(4-cloro-2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
67	2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
68	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3,4,5-trifluoro-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
69	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
70	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
40 71	2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanasulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
72	2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
73	2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
74	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazola,
75	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazola,
45 76	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1 H-benzimidazola,
77	2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
78	2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
79	1-{4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-etanona,
80	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzimidazola,
50 81	1-(4-ethoxy-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
82	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfuro-fenoximetil)-1 H-benzimidazola,
83	3-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi]-benzonitrilo,
84	3-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-H-benzimidazola,
85	2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
55 86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil )-1 H-benzimidazola,
87	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzimidazola,
88	2-{4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-ácido propiónico metil éster,
89	2-(2,4-dimetyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
90	2-(3,5-dimetyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
60 91	2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
92	2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,
93	2-(3,5-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
94	N-{3-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-acetamida,
95	N-{4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-acetamida,
65 96	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-metoxi-fenoxim etil )-1 H-benzimidazola,
97	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metoxi-fenoxim etil )-1 H-benzimidazola,

(continuación)

---

98	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
99	5-(3-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
5 100	5-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
101	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
102	N-{3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
103	N-{4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
104	3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
10 105	4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
106	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
107	5-o-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
108	5-m-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
109	5-p-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
15 110	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
111	1-{3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
112	1-{4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
113	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
114	N-{3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
20 115	N-{4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
116	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
117	{3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenyl}-metanol,
118	{4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
119	2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol,
25 120	3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol,
121	4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol,
122	2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina,
123	3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina,
124	4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina,
30 125	N-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
126	5-fenil-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazola,
127	2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,
128	N,N-dimetil-3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
129	N,N-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
35 130	3-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,
131	4-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,
132	4-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
133	5-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
134	4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
40 135	2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
136	2-[2-(4-trifluorometil-bencilamino)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
137	2-[2-metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
138	2-[2-(4-trifluorometil-benciloxi)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
139	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
45 140	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
141	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil- bencenosulfonamida,
142	2-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil] -etanol,
143	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
50 144	2-metil-1 -(2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol,
145	2,2-dimetil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenyl}-propan-1-ol,
146	2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
147	2-hidroxi-2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
148	N,N-dimetil-2-hidroxi-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
55 149	2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
150	2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona,
151	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol,
152	N-(2-hidroxi-etil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida,
153	N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida,
154	N-(2-hidroxi-propil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida,
60 155	N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida,
156	2-{2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-1 H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,
157	2-{2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-propil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,
158	5-(2-trifluorometanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola,
159	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
65 160	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
161	2-{2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol,

(continuación)

5	<b>162</b> 2-[2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-etanol, <b>163</b> 2-[2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol, <b>164</b> 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola-5-il]-bencenosulfonamida, <b>165</b> 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, <b>166</b> 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, <b>167</b> 2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, y <b>168</b> N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.
10	<b>[0083]</b> Un compuesto representativo de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de los siguientes, salvo donde ya se indicó que fuera un ejemplo comparativo:

Cpd	Nombre
15	1 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2 2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 4 2-[2-(3-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 5 2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 6 2-[2-(3-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
20	7 2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 8 2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 9 2-[2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 10 2-[2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 11 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
25	12 2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 13 2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 14 2-[2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 15 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 16 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
30	17 N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 18 2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 19 2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 20 N-metil-2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5 il]-bencenosulfonamida, 21 2-[2-(2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol,
35	22 2-[2-(2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol, 23 2-[2-(2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol, 24 2-[2-(2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol, 25 2-[2-(2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol, 26 2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,
40	27 2-(2-p-tolioximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida, 28 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 29 2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 30 2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 31 2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
45	32 2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 33 2-[2-(4-ethoxy-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 34 2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 35 2-[2-(4-acetyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 36 2-[2-(naftalen-2-iloxyimetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
50	37 2-[2-(quinolin-6-iloxyimetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 40 2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 41 2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 42 2-[2-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 43 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
55	49 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona, 50 1-[2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol, 51 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 52 N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
60	59 2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, 61 2-(4-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, 64 2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, 65 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, 66 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, 67 2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola,
65	68 (2-metanosulfonil-fenil)-2-(3,4,5-trifluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola, 72 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola,

(continuación)

	74	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
	75	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
5	76	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1 H-benzoimidazola,
	77	2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
	78	2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
	81	2-(4-etoxy-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
10	82	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfuro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
	83	4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-benzonitrilo,
	84	4-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
	86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoxim etil )-1 H-benzoimidazola,
	87	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzoimidazola,
15	89	2-(2,4-dimetil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola,
	91	2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola,
	92	2-(benzo1,3-dioxol-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola,
	98	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
	101	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
20	106	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	110	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
	116	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
	127	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzoic ácido metil éster,
	132	4-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
25	133	4-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	134	4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzenesulfonamida,
	135	2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	136	2-[2-(4-trifluorometil-bencilamino)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	139	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamide,
30	140	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida,
	141	2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
	142	2-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfoni]-etanol,
	143	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
	144	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol,
	146	2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
35	147	2-hidroxi-2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
	149	2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
	151	2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona,
	154	N-(2-hidroxi-propil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida,
	156	2-[2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
40	159	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
	160	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
	161	2-[2-[2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol,
	163	2-[2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol,
45	164	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola-5-il]-bencenosulfonamida,
	165	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
	166	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
	167	2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola, y
	168	N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.
50	[0084]	Un compuesto representativo de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de los siguientes, salvo donde ya se indicó que fuera un ejemplo comparativo:

	Cpd	Nombre
55	1	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2	2-[2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	7	2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	8	2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	11	2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	12	2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
60	15	2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	16	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	17	N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	19	2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
	20	N-metil-2-[2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5 il]-bencenosulfonamida,
65	21	2-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol,
	22	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-propan-2-ol,

(continuación)

23	2-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
25	2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
5 27	2-(2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,
28	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
29	2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
30	2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
31	2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
10 32	2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
33	2-[2-(4-ethoxy-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
34	2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
35	2-[2-(4-acetyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
15 36	2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
40	2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
41	2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
51	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
52	N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
59	2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
20 72	2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
76	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazola,
77	2-(4-isopropyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
78	2-(4-tert-butyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
25 82	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
87	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazola,
91	2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
98	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
101	N-(2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil)-metanosulfonamida,
30 106	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
116	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
127	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzólico metil éster,
134	4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
135	2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
35 139	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,
140	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-N-metil-bencenosulfonamida,
142	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol,
143	1-(2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil)-etanol,
147	2-hidroxi-2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
40 149	2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
151	2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona,
159	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
160	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
45 163	2-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
164	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola-5-il]-bencenosulfonamida,
165	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
166	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
167	2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, y
50 168	N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.

[0085] Un compuesto representativo de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de los siguientes, salvo donde ya se indicó que fuera un ejemplo comparativo:

Cpd	Nombre
55 1	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2	2-[2-(4-trifluorometanatosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
8	2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
16	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
17	N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
60 19	2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
21	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
22	2-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
28	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
32	2-[2-(4-tert-butyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
65 40	2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
41	2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,

(continuación)

51	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
77	2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
5 78	2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola,
82	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfuro-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
98	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazola,
101	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
10 106	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
116	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
142	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol,
147	2-hidroxi-2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona,
15 163	2-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
165	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
166	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, y
167	2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzimidazola,

20 [0086] Un compuesto representativo de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de los siguientes, salvo donde ya se indicó que fuera un ejemplo comparativo:

Cpd	Nombre
1	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
2	2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
25 16	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
17	N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
21	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzimidazola,
98	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazola, y
30 101	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.

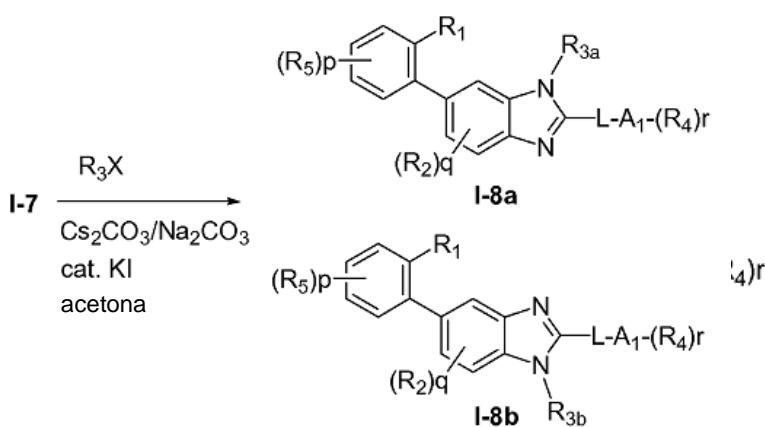
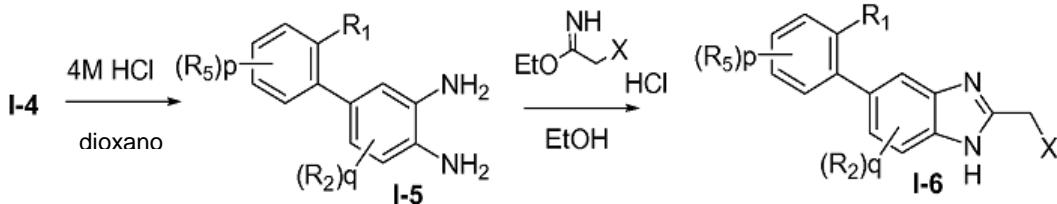
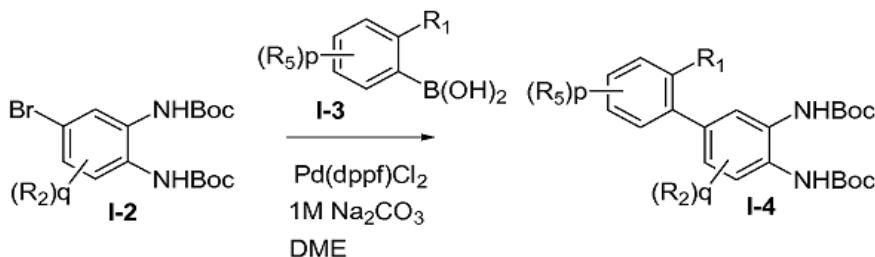
#### Metodos Generales Sinteticos

35 [0087] Los compuestos representativos de la invención presente pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas generales sintéticos descritos a continuación y se ilustran a modo particular en los siguientes ejemplos sintéticos específicos. Los esquemas generales y ejemplos específicos se presentan mediante ilustraciones; la invención no debe interpretarse considerando sus limitaciones producto de reacciones químicas y de las condiciones expresadas. Los métodos para preparar diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos, se encuentran dentro de los conocimientos de los individuos que manejan el tema. No se ha realizado un intento por mejorar los rendimientos en cualquiera de las reacciones de muestra. Alguien experto en la materia sabría de qué forma aumentar tales rendimientos, a pesar de las variaciones en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

40 [0088] Los términos utilizados para describir la invención son de uso común y conocidos por aquellos expertos en la materia. También utilizadas en el presente, las siguientes abreviaciones y fórmulas tienen los significados señalados:

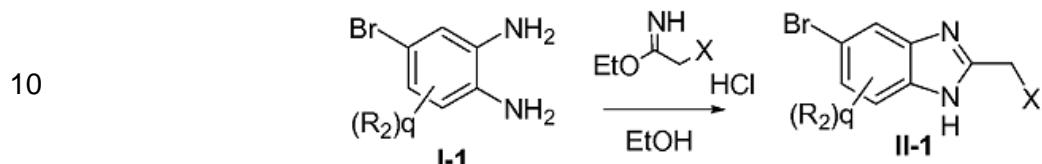
	Abreviaciones	Significado
50	Cpd	Compuesto
	DMC	Diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EtOAc	etyl acetato
	HOBT	1-hidroxibenzotriazola hidrato
55	min	Minuto (s)
	h	Hora (s)
	rt	Temperatura ambiente
	TEA o Et3N	trialilamina
60	THF	tetrahidrofurano

[0089] El Compuesto 1-1 bromo-diaminobenceno comercialmente disponible está protegido, durante esta instancia con un grupo Boc, para proporcionar un Compuesto 1-2. El Compuesto 1-2 luego se acopla con un grupo fenilo debidamente sustituido por una variedad de reacciones de acoplamiento (Suzuki, Stille) que son bastante conocidas para aquellos expertos en la materia. Un método particularmente útil, consta de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizada por paladio (ver Huff, B. et. al. Org. Syn., 1997, 75: 53-60; y, Goodson, F. E. et. al. Org. Synth., 1997, 75: 61-68).

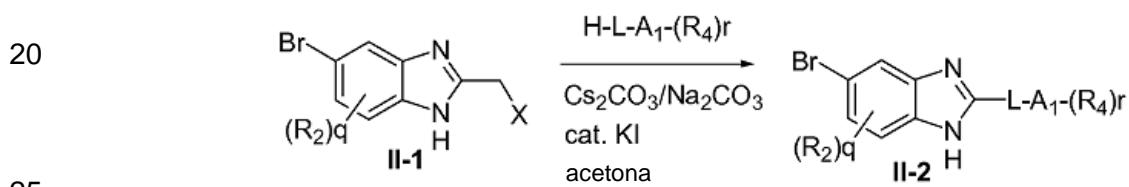


[0096] El Esquema II proporciona un procedimiento alternativo para producir compuestos de la presente invención.

5 [0097] El Compuesto I-1 se reacciona con una sal halogenada acetimídica ácida etil éster hidroclorídrica (en la que X representa 2-cloro ó 2-bromo-), bajo las condiciones descritas en el Esquema I para proporcionar un Compuesto II-1.

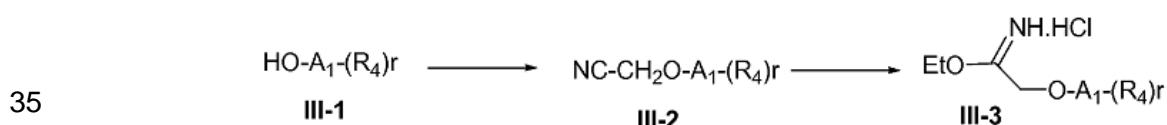


15 [0098] Como se explicó en el Esquema I, el Compuesto II-1 se reacciona con H-L-A<sub>1</sub>-(R<sub>4</sub>)r (en el que H corresponde a un grupo saliente) para entregar un Compuesto II-2, que puede seguir adelante mediante acoplamiento tipo Suzuki con un Compuesto 1-3 para proporcionar un Compuesto 1-7 de Fórmula (I).

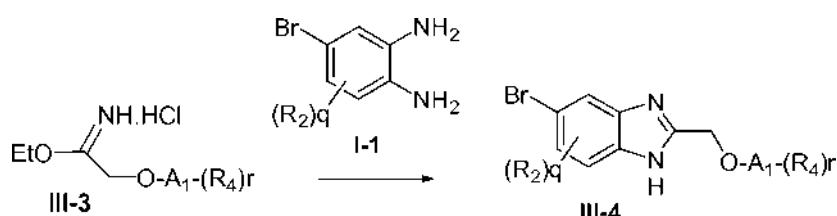


### ESQUEMA III

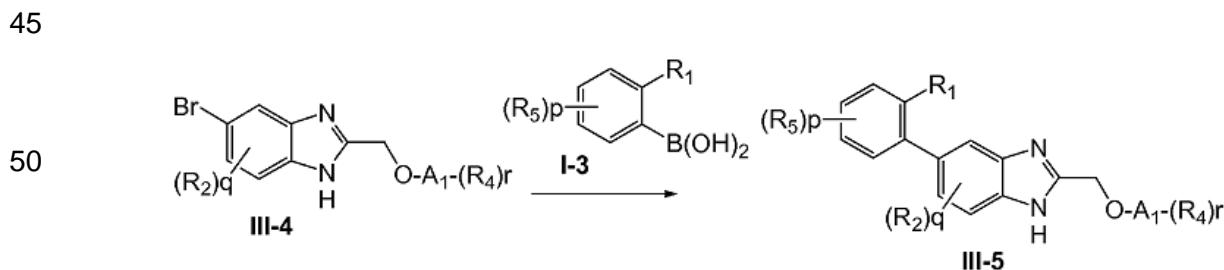
30 [0099] El Esquema III proporciona un procedimiento alternativo para producir compuestos vinculados por éter de la presente invención.



40 [0100] La reacción de un Compuesto de alcohol III-1 con bromoacetonitrilo en un solvente como el DMF con carbonato de sodio y un equivalente de yoduro de sodio para proporcionar un Compuesto III-2. La reacción de un Compuesto III-2 con 2N HCl y equivalentes de etanol 1.1 proporciona un Compuesto III-3.

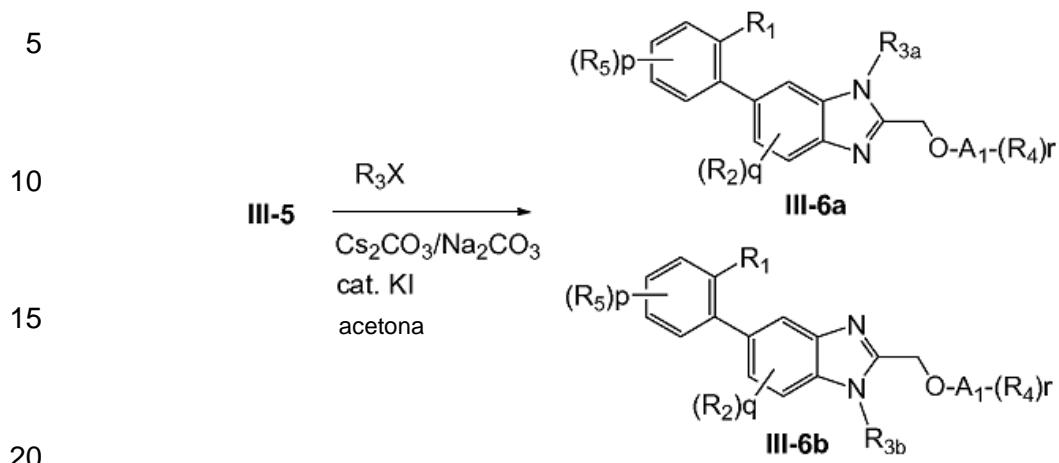


45 [0101] La reacción de un Compuesto III-3 con un Compuesto I-1 en etanol proporciona un Compuesto III-4.



[0102] La reacción de un Compuesto III-4 con un Compuesto 1-3 de ácido borónico o éster boronato en carbonato sódico y una cantidad catalítica de un catalizador paladio en un solvente a temperatura mínima de 100 °C produce

un Compuesto **III-5** de Fórmula (I).



**[0103]** El Compuesto **III-5** puede reaccionarse con  $R_3X$  para entregar un Compuesto **III-6a** y un Compuesto **III-6b** en forma de mezcla tautomérica. Cada isómero sustancialmente puro puede obtenerse de forma subsecuente utilizando técnicas de separación conocidas por aquellos expertos en la materia.

**[0104]** Los catalizadores paladio apropiados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, un aducto dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano ( $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ ), paladio tetraquistrifenilfosfina [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ] y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido [1,1'-(tbpf)-paladio diclorido]. Los solventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, una mezcla de dioxano o dimetoxietano y agua o etanol.

**[0105]** En ciertas etapas de la síntesis, puede requerirse de grupos protectores dependiendo de los sustituyentes y grupos funcionales con presencia en los reactivos. El tiempo de reacción puede disminuirse mediante el uso de una temperatura similar o menor, en un sintetizador microondas. Se realizaron reacciones aceleradas de microondas utilizando un Sintetizador Microondas Biotage Initiator.

**[0106]** El producto de cada etapa del proceso puede apartarse de la mezcla de reacción y purificarse antes de utilizarse como material de partida en una etapa subsiguiente. Entre las técnicas de separación se encuentra la evaporación, extracción, precipitación y filtración. Entre las técnicas de purificación, por lo general se encuentra la cromatografía en columna (Still, W. C. et. al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2921), cromatografía en capa fina, cristalización y destilación.

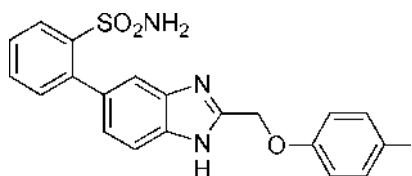
**[0107]** Los materiales de partida y producto de cada etapa del proceso pueden confirmarse utilizando métodos espectroscópicos, espectrométricos y analíticos incluida la resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masa (MS) y cromatografía líquida (HPLC).

**[0108]** Para preparar los compuestos de la presente invención, se utilizan solventes comunes conocidos por aquellos expertos en la materia tales como, pero no necesariamente limitados a: etil éter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), tetrahidrofurano (THF), dioxano, benceno, tolueno, hexanos, ciclohexano, diclorometano (DCM) y dicloroetano (DCE). Los compuestos de la presente invención pueden aislarse tal como en la sal de adición de ácido y puede contener uno o más equivalentes de la adición. La base libre puede obtenerse mediante técnicas conocidas por aquellos expertos en la materia.

#### Ejemplo 1

55 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (Cpd 1)

#### **[0109]**



65 A. (5-bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-ácido carbámico tert-butílico ester

[0110]

5

10

15

20

25

30

35

40

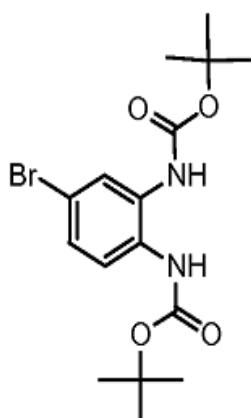
45

50

55

60

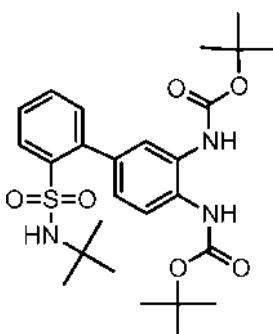
65



[0111] Una mezcla de 4-bromo-benceno-1,2-diamina (20 g, 107 mmol), di-t-butil dicarbonato (117 g, 535 mmol) y una solución de 2N NaOH (134 mL, 267 mmol) en diclorometano (300 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (700 mL) y salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 3:7) para permitir un compuesto base de tipo sólido marrón (41 g, rendimientos cuantitativos). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,74 (br s, 1H), 7,31 (brs, 1H), 7,19 (dd, 1H, J=8,6Hz, J=2,2Hz), 6,81 (brs, 1H), 6,63 (brs, 1H), 1,51 (s, 18H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 388,27 (M + H), Se halló 388,4.

B. 2-tert-butoxicarbonilamino-5-(2-tert-butilaminosulfonil-fenil)-fenil ácido carbámico tert-butil éster

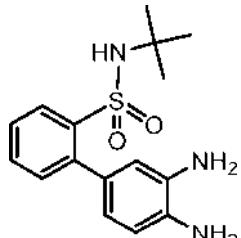
[0112]



[0113] Una solución de (5-bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-ácido carbámico tert-butil éster (4,0 g, 10,3 mmol), 2-(tert-butilaminosulfonil)-fenil ácido borónico (5,3 g; 20,6 mmol), PdCl<sub>2</sub> dppf (1,7 g, 0,20 mmol) y solución 1M Na<sub>2</sub>C<sub>0</sub><sub>3</sub> (83 mL, 82,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano se calentó a 90 °C durante 12 h bajo atmósfera inerte. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 3:7) para permitir un compuesto base de tipo aceite viscoso amarillento (5,4 g, rendimientos cuantitativos). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,14 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,43-7,69 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,06 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: 520,65 (M + H), Se halló 520,1.

C. 3',4'-diamino-bifenil-ácido 2-sufónico tert-butilamido

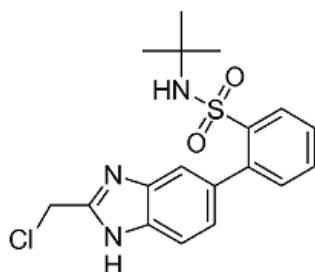
[0114]



5 [0115] 2-tert-butoxicarbonilamino-5-(2-tert-butilaminosulfonil-fenil)-fenil ácido carbámico tert-butil éster (5,4 g, 10,3 mmol) en una solución de 4M HCl en 1,4-dioxano (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y agua (pH = 7). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró JO WBDVP el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 1:1) para permitir un compuesto base de tipo aceite viscoso marrón (6,1 g, 92% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,9, J=1,7), 7,51 (td, 1H, J=7,5 Hz, J=1,5Hz), 7,42 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,3Hz), 7,30 (dd, 1H, J=7,8, J=1,5), 6,94 (d, 1H, J=1,9), 6,80 (m, 2H), 3,80 (s, NH), 3,50 (br s, 4H), 0,98 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 320,42 (M + H), Se halló 320,9.

10 D. N-tert-butil-2-(2-clorometil-1 H-benzoimidazol-5-il) bencenosulfonamida

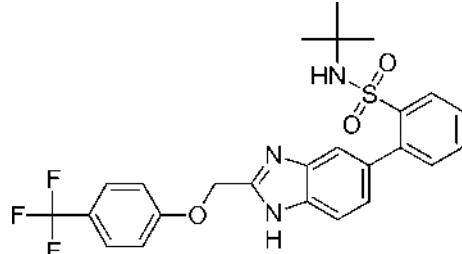
[0116]



15 [0117] Una mezcla de 3',4'-diamino-bifenil-ácido 2-sufónico tert-butilamido (1,0 g, 3,13 mmol), sal ácido 2-cloroacetimídica etil éster hidroclorídrica (591 mg, 3,76 mmol) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en J. Med. Chem., 1986,29, 2280) en etanol anhidro (100%, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión y se extrajo con etil acetato y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró JO WBDVP el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (708 g, 60% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm): 8,14 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=1,5Hz), 7,79 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,5Hz, J=1,1Hz), 7,65 (td, 1H, J=7,5 Hz, J=1,6Hz), 7,57 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,6Hz), 7,50 (dd, 1H, J=8,3Hz, J=1,6Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=1,2Hz), 5,05 (s,2H), 1,02 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 378,89 (M + H), Se halló 378,1.

20 35 E. N-tert-butil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

[0118]



40 45 50 [0119] Una mezcla de N-tert-butil-2-(2-clorometil-1 H-benzoimidazol-5-il) bencenosulfonamida (100 mg, 0,26 mmol), c, c, o-trifluoro-p-cresol (43,0 mg, 0,26 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,1 mg, 0,26 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86,5 mg, 0,26 mmol), y KI catalítico (1,5 mg, 0,009 mmol) en acetona (2 mL) se reflujo durante 12h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 1:1) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (40,1 g, 30% de rendimiento). Calcd. Para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 504,54 (M + H), Se halló 504,2.

55 F. 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

60 [0120] Una solución de N-tert-butil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (40,0 mg, 0,80 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL) se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La sal TFA consiguiente se diluyó con metanol y se cruzó con un cartucho de bicarbonato de sodio para permitir un compuesto base de tipo base libre (33,8 mg, 95% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,1Hz), 7,60-7,67 (m, 5H), 7,53 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,3Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=1,1Hz), 7,33 (dd, 1H, J=8,6Hz, J=1,6Hz), 7,24 (d, 1H, J=8,5Hz), 5,44 (s, 2H). Calcd. Para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 448,43 (M + H), Se halló 448,1.

65 Ejemplo 1.1

## 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (Cpd 1)

**[0121]** El siguiente ejemplo ofrece una preparación alternativa del Compuesto 1.

## A. (4-trifluorometil-fenoxi)-acetonitrilo

**[0122]** Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas para 5-L equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo con adaptador para salida de gas, una cabeza Claisen con adaptador de entrada para acoplamiento térmico y nitrógeno, y manta calefactora, con 4-trifluorometil-fenol (225,25 g, 1,39 mol), DMF (1,91 L), seguido de NaI (208,3 g, 1,39 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294,5 g, 2,78 mol), y bromoacetonitrilo (214,2 g, 1,76 mol). Se observó una modesta emisión de calor a 37 ° C. La reacción se calentó a 60 ° C durante 2 h y la suspensión marrón se ensayó mediante diversos métodos, resolviéndose que no estaba completa. La reacción se calentó a 80 ° C durante 1 h, cuando se halló que el fenol no era consistente por HPLC. Se le permitió a la reacción entrar a temperatura ambiente durante la noche (14 h). La reacción se diluyó en agua (2 L), se transfirió a un embudo de decantación para 22-L con agua complementaria (6 L) y se extrajo con una mezcla de metil-t-butileter(MTBE)/éter (2 x 3 L, 2:1, y luego 2 L, 1:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (10 %, 2 x 700 mL), KOH acuoso (3 M, 300 mL), agua (2 x 700 mL) y salmuera (2 x 700 mL). Los capas orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron mediante gel de sílice (500 g) y el gel de sílice se lavó con MTBE/éter ( 1 L). Las capas orgánicas se concentraron JO WBDVP y el aceite naranja resultante se transfirió a un matraz pequeño con diclorometano y MTBE. La concentración se continuó bajo alto vacío (60 torr) a 50 ° C y permitió 273,2 g (97,7% de rendimiento aislado, MTB residual por NMR fue 0,7 wt/wt) de 2 como un aceite naranja. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) f (ppm) 7,63 (d, 2H) 7,07 (d, 2H) 4,83 (s, 2H).

## B. 2-(4-trifluorometil-fenoxi)-ácido acetimídico etil éster hidroclorido

**[0123]** Un matraz de fondo redondo de 3 bocas para 5-L equipado con un agitador mecánico, embudo adicional de igualación de presión para 1-L y adaptador para salida de gas, una cabeza Claisen con adaptador de entrada para acoplamiento térmico y nitrógeno, en un baño de hielo, se cargó con HCl en éter (2 M, 815 mL) por medio del embudo adicional. El embudo adicional fue reemplazado por un embudo de 500-ml limpio y la solución se agitó hasta que la temperatura interna alcanzó los 0 °C. Se le añadió al embudo adicional (4- trifluorometil-fenoxi)-acetonitrilo (puro, 273,0 g, 1,36 mol) seguido de etanol (86,9 mL, 1,49 mol). La solución de (4-trifluorometil-fenoxi)-acetonitrilo se agregó mediante goleo por 20 minutos, para no exceder los 2,6 °C. la agitación continuó durante 20 minutos en el baño de hielo luego de completarse la adición. Se quitó el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h. A 15 °C, la solución naranja se tornó nebulosa, seguido de una precipitación repentina de un sólido espeso. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se agregó éter (800 mL), se utilizó una espátula para liberar el sólido de los lados del matraz y se filtró utilizando un embudo Büchner. El sólido amarillento se tornó blancho luego de lavarlo con éter (500 mL) y luego éste se secó al aire durante 12 h a temperatura ambiente. El sólido recogido se transfirió a un frasco ámbar y permitió 306,0 g (79,5 % de rendimiento aislado, 67% de pureza HPLC). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) f (ppm) 7,60 (d, 2H, J = 8,8 Hz) 7,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz) 5,01 (s, 2H) 4,87 (q, 2H, J = 7,1 Hz) 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

## C. 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

**[0124]** Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 5-L equipado con acoplamiento térmico, agitador mecánico y un adaptador de entrada de argón, con 4-bromo-1,2-fenilenediamina (166,4 g, 0,863 mol), etanol (2 L), seguido de la adición de 2-(4- trifluorometil-fenoxi)-ácido acetimídico etil éster hidroclorido (272,0 g, 0,959 mol) y etanol (0,9 L). La solución inicial de diamina pasó a suspensión luego de la adición de 2-(4-trifluorometil-fenoxi)-ácido acetimídico etil éster hidroclorido y se observó una emisión de calor de 17 °C a 28 °C. Se ensayó la reacción mediante 2.5 h y se determinó que estaba completa. La reacción se filtró mediante Celita (60 g) y se lavó el sólido gris con etanol (200 mL) hasta que los filtrados perdieron su coloración por completo. Se preparó un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 12-L equipado con un agitador mecánico, un embudo adicional para 1-L y baño de hielo para enfriar y se transfirieron los filtrados de etanol dentro de un matraz de 12-L. Mientras se enfriaba el matraz, se agregó agua (3,5 L) al etanol y la suspensión marrón resultante se agitó durante 1 h en el baño de hielo para mejorar la recuperación. El sólido marrón se filtró de manera equitativa entre los dos embudos Büchner, cada uno lavado con agua fría (150 mL, 2 x 200 mL) y el sólido marrón se secó al aire libre durante unas pocas horas. El sólido marrón fue transferido a dos frascos ámbar, secado en un horno al alto vacío (60 mm) a 60 °C, a peso constante y permitió un total de 331,9 g (103% de rendimiento aislado; 97.7-98%, % área HPLC) de compuesto base en forma de polvo marrón. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm) 7,74 (s, 1H) 7,62 (d, 2H, J = 8,0 Hz) 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz) 7,39 (dd, 1H, J = 1,6 y 8,4 Hz) 7,23 (d, 2H, J = 8,4 Hz) 5,41 (s, 2H). MS (ESI, pos. ion) N/[ 372,9 (M+1)].

## D. N-tert-butil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

**[0125]** Se purgó con argón un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 12-L equipado con acoplamiento térmico, manta calefactora, agitador mecánico, condensador de reflujo con salida de argón a borboteador y un adaptador para entrada de argón, durante 1 h. Se añadieron Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336,8 g, 3,18 mol) sólido y agua (975 mL) y se agitaron los contenidos hasta disolverse por completo. No se realizó un intento por controlar la subida de la temperatura a 38

5 °C. Se añadieron a la solución 2-(tert-butilamino) ácido sulfonilfenilborónico (163,4 g, 0,637 mol), 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (196,6 g, 0,53 mol) y DME (2L). Se quitó la entrada de argón y se aspersó la mezcla heterogénea lo más contundentemente posible con líneas de argón mediante dos puntas de pipetas durante 1 hora. Se añadió 1,1'-Di(tbpf)-paladio diclorido (34,5 g, 0,053 mol), se reemplazó la entrada de argón y se calentó la reacción a 61 °C, donde se mantuvo durante 30 minutos. Se agregaron dos litros complementarios de DMG aspersado y se reanudó el calor a 78 °C, manteniéndose durante 12 h. Se apagó el calor (automáticamente) y se permitió a la reacción enfriarse a temperatura ambiente durante la noche.

10 [0126] La reacción se diluyó en agua (1,5 L), se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa superior (O1) se diluyó con EtOAc (1 L) y la separación complementaria de una capa inferior acuosa resultante se drenó con la capa inferior inicial (con abundancia de sales). La capa superior diluida con EtOAc (O1) fue descartada. La fracción acuosa (A1) se diluyó en agua (1 L, para disolver todas las sales), se devolvió al embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (1,5 L). La capa acuosa resultante (A2) fue removida y guardada para utilizarla posteriormente. La capa orgánica restante (O2) se combinó con la primera capa diluida EtOAc (O1) y la fracción combinada se lavó con agua (1,5 L). La capa acuosa resultante (A3) fue drenada dentro de A2. La capa acuosa restante (O3) se lavó con agua (1 L) y la capa acuosa resultante (A4) fue drenada dentro de A2. La capa orgánica restante (O4) se lavó con ácido tritiocianúrico acuoso, sal trisódica (5 %, 1 L) y dicha capa acuosa (A5) fue descartada. La capa orgánica restante (O5) se lavó con salmuera (2x1 L) y la capa acuosa resultante (A6) fue guardada en A2. La capa orgánica lavada restante (O6) se drenó dentro de dos matraces para 4-L Erlenmeyer y se secó (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La capa acuosa combinada A2 se devolvió al embudo de decantación, se extrajo con EtOAc (1 L) y la capa orgánica resultante (O7) fue guardada para lavar el agente secante y la celita más tarde. La capa orgánica secada (O6) se decantó del agente secante y se transfirió a un matraz de fondo redondo para 20-L con gel de sílice funcionalizado Si-tiol (Siliciclo, 510 g). El agente secante se filtró Celita y se lavó con EtOAc (O7) y se combinó. Las capas orgánicas fueron dispuestas sobre el evaporador rotativo para 20-L a una temperatura de baño de 45 °C durante 1 h. El gel de sílice se quitó mediante filtración (embudo de vidrio con placa filtrante dorado castaño), lavado BE MJO con EtOAc y se volvió a tratar con gel de sílice funcionalizado Si-tiol (Siliciclo, 510 g) en un matraz de fondo redondo para 20-L, con agitación a 45 °C durante 1 h. El gel de sílice se quitó mediante filtración (embudo de vidrio con placa filtrante - dorado castaño), se lavó BE MJO con EtOAc y las capas orgánicas se concentraron JO WBDVP sobre un evaporador rotativo amplio. El aceite espeso resultante se cristalizó en el matraz; una cantidad mínima de EtOAc (1,5 L) se volvió a disolver el aceite a temperatura ambiente. Se añadió Heptano (1,5 L) cuidadosamente y se transfirió la solución oscura a una columna BIOTAGE (5 kg, humedecido previamente con 8L 2:1 de heptano/EtOAc). La columna se eluyó con 16 L 1:1 de heptano/EtOAc (fracciones de 2-L recolectadas), 16 L 1:1 de heptano/EtOAc (fracciones de 3-L recolectadas) y 16 L 70% EtOAc (fracciones de 2-L recolectadas) en heptano. Tras la evaporación, las fracciones del producto (B1) (147 g, HPLC: 94,2% de pureza en 6,853 minutos, 3,39% de impureza en 8,96 minutos) y (B2) (145 g, 97,9% de pureza en 6,725 minutos, con presencia de impureza solamente durante 5,95 minutos, 0,58) fueron tratadas por separado.

40 [0127] La muestra de la fracción del producto B1 (anteriormente transferida a un matraz de fondo redondo para 3-L) se disolvió en tolueno hirviendo (210 mL) y se agregó heptano precalentado (180 mL) hasta que se tornara nubosa. Se añadió una barra agitadora con la que se revolvió la mezcla a temperatura ambiente; y dentro de 4 a 5 minutos, se precipitó un sólido espeso el cual no era agitable. Inmediatamente, se añadió una porción de tolueno (250 mL) y se utilizó para transferir la suspensión a un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 4-L equipado con acoplamiento térmico, manta calefactora, agitador mecánico y condensador de reflujo. Se agregó tolueno adicional (1100 mL) junto con calefacción para aproximar el reflujo (1000 °C), lo suficiente como para disolver el sólido. Se añadió heptano (1700 mL) precalentado, continuado de la incorporación cuidadosa de más heptano (temperatura ambiente, 1200 mL) hasta que la solución se tornó nubosa de forma permanente. Se quitó la manta calefactora y se notó la presencia de una película oscura aceitosa en el fondo del matraz, por lo que se decantó la solución rápidamente a un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 12-L limpio. Sin embargo, a medida que el producto aceitoso surgió, se formaban más glóbulos. Se volvió a aplicar la manta calefactora, se agregó tolueno (300 mL), se calentó la solución aproximadamente a 100°C y se disolvió la mayoría del aceite (se empleó una espátula para quitar mecánicamente el aceite de los laterales del matraz). Se quitó la manta y se le permitió a la solución nebulosa enfriarse a temperatura ambiente durante la noche (se observaron precipitaciones fuertes cercano a los 60 °C). Al día siguiente, se filtró el sólido del filtrato naranja y se lavó el sólido con heptano (2 x 100 mL) que se mantuvo separado del filtrato principal. Se almacenó el producto dentro de un jarrón ámbar y secó en un horno de alto vacío a 55 °C, para permitir 90,2 g (35,7% de rendimiento aislado; 97,9%, % área HPLC) del compuesto base como sólido blancuzco.

60 [0128] La muestra de la fracción del producto B2 (anteriormente transferida a un matraz de fondo redondo para 3-L) se disolvió en tolueno hirviendo (750 mL), pero no se clarificó por completo. Se añadió heptano pre-calentado (660 mL) y transfirió la mezcla a un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 12-L equipado con acoplamiento térmico, manta calefactora, agitador mecánico y condensador de reflujo. Al agitar sucedió la cristalización instantánea; se volvió a aplicar calor y se agregó tolueno (1,95 L) hasta que la solución se clarificó cercano al punto de ebullición. Se continuó con el calentamiento y se añadió heptano (2 L) precalentado, continuado de la incorporación cuidadosa de más heptano (temperatura ambiente, 7,7 L) hasta que las adiciones causaron la persistencia de un punto de turbidez (a 93 °C). Se quitó la manta calefactora y se le permitió a la solución nebulosa enfriarse a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se aplicó baño de hielo para mejorar la recuperación, se filtró el sólido desde el

filtrato casi incoloro y luego se lavó el sólido con heptano (2 x 100 mL), el cual que se mantuvo separado del filtrato principal. Se almacenó el producto dentro de un jarrón ámbar y secó en un horno de alto vacío a 40 °C, para permitir 125,3 g (49,5% de rendimiento aislado; 98,6%, % área HPLC) del compuesto base como un sólido denso de color castaño claro. El rendimiento combinado fue de 215,5 g en relación a un rendimiento general de 82%. <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>) δ(ppm) 7,13 (d, 1H, J = 7,2 Hz) 7,81 (s, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,57-7,44 (m, 4H) 7,33 (d, 2H, J = 6,8 Hz) 7,03 (s, 2H) 5,43 (s, 2H) 0,95 (s, 9H). MS (ESI, pos. ion) N/[ 504,1 (M+1).

E. 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,

10 [0129] Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 5-L equipado con acoplamiento térmico, manta calefactora, agitador mecánico, condensador de reflujo con salida de gas y un adaptador de entrada para nitrógeno, con N-tert-butil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (150,0 g, 0,298 mol) y HCl en alcohol isopropílico (IPA) (5-6 M, 2,51 L). Se calentó la reacción gradualmente mientras se agitaba, primero a 45 °C, luego a 60 °C y finalmente a 72 °C. Se continuó con el calentamiento durante 12 h, apagándose el calor después del tiempo indicado, permitiéndole a la reacción enfriarse a temperatura ambiente. El análisis HPLC dio como resultado la presencia de 1,8% de N-tert-butil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida restante. La reacción se refrigeró en baño de hielo a 4 °C, se filtró el sólido y se lavó con IPA (350 mL). El sólido grisáceo (159,2 g) se secó al aire libre durante un corto periodo de tiempo. Durante el proceso de secado, se cargó y ensambló un matraz de fondo redondo de 4 bocas para 22-L equipado con un agitador mecánico, con bicarbonato de sodio acuoso (saturado, 3 L) y EtOAc (12 L). El sólido grisáceo se agregó a la mezcla bifásica agitada y dentro de 5 minutos, se encontraba completamente disuelto. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación diferenciado para 22-L y se separaron las capas. La capa acuosa fue descartada (ph 8,5). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado, 1 L), salmuera (medio saturada, 1-L), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) entre matraces Erlenmeyer de 4 x 4 L y se filtró sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fresco. El producto contenedor de la capa secada sobre EtOAc se colocó en un matraz evaporador rotativo de 22-L con gel de sílice funcionalizado Si-tiol (Siliciclo, 150 g) y se agitó a 45 °C durante 1 h. El gel de sílice se quitó mediante filtración (embudo de vidrio con placa filtrante), se lavó BE MJO con EtOAc y se evaporó sobre un evaporador rotativo amplio. Hacia el final de la evaporación, se añadió MeCN (1 L) a la suspensión para asistir en la destilación azeotrópica de EtOAc residual. La evaporación se completó cuando no hubo líquido que destilar a un vacío de 65 torr. El matraz que contenía el sólido blancuzco marrón (125,3 g) se colocó en una manta calefactora de 22-L y se calentó con MeCN (2200 mL) con la ayuda de un agitador extenso. La solución amarilla hiriente completamente clara se filtró de manera rápida mediante un embudo de vidrio con placa filtrante gruesa dentro de un matraz de filtro lateral con paredes gruesas para 4-L. Se agregó una barra de agitación, la solución se agitó mientras se originaba la cristalización y la suspensión alcanzó la temperatura ambiente (2,5 h aprox.). Se refrigeró la suspensión durante 30 minutos, se filtró y se lavó con MeCN (hasta 300 mL). Despues de 15 minutos de secado al aire libre se permitió 118,0 g (88,5% de rendimiento aislado; 98,2-99,5%, % área HPLC) del compuesto base en forma de sólido blancuzco brillante. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,13 (dd, 1H, J = 1,2 and 8,4 Hz) 7,77 (d, 1H, J = 0,8 Hz) 7,71 (d, 1H, 7,6 Hz) 7,66-7,61 (m, 3H) 7,56 (td, 1H, J = 1,2 and 8,4 Hz) 7,65 (dd, 1H, J = 1,6 and 8,4 Hz) 7,39 (dd, 1H, J = 1,6 and 7,6 Hz) 7,27 (d, 2H, J = 8,4 Hz) 5,58 (s, 2H). MS (ESI, pos. ion) N/[ 448,1 (M+1).

#### Ejemplo 1.2

2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida sal disódica (Cpd 1)

45 [0130] Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 boca para 3-L equipado con un embudo de boca ancha, con compuesto de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (160,1 g, 0,358 mol). Se empleó metanol (100 mL) para lavar completamente el material dentro del matraz. Un matraz Erlenmeyer para 2-L se colocó sobre una balanza electrónica (+/- 0,1 g) y se pesó el metóxido de sodio en metanol (0,5 M, 1145,0 g) y luego se vertió en el fondo redondo para 3-L, lavándolo con metanol fresco (150 mL). Se unió el matraz al evaporador rotativo (sin vacío) y se agitó a temperatura ambiente de 30 °C hasta que el sólido se disolvió. Se aplicó el vacío con cuidado y se quitó JO WBD, VP con una temperatura de baño no superior a 38 °C. Se aplicó alto vacío (20 torr) y se continuó con el secado a 38 °C durante 1 h. Se transfirió el matraz a un horno de secado a alto vacío (20 torr) y se continuó con el secado a 37 °C durante 4 h. Se quitó el matraz, se liberó el material de los laterales del matraz de manera mecánica, se vertió el material de libre flujo en el matraz dentro de un plato largo de cristalización y se transfirió el pequeño bulto de la muestra mojada sobre MeOH que quedaba en el fondo, a un plato de cristalización más pequeño. Se continuó con el secado en un horno de alto vacío a 43 °C por alrededor de 14 h (durante la noche). El análisis mostró que ambas muestras sobre los platos de cristalización tenían la misma cantidad de MeOH (6,3 % wt/wt = 1 equiv MeOH); por lo tanto, se combinaron ambas en una botella, la que permitió 181,8 g (97% de rendimiento aislado; 98,1-99,6%, % área HPLC) de sal disódica en forma de sólido ligeramente blancuzco. Análisis elemental calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>MeOH<sub>0,9</sub> H<sub>2</sub>O: C, 48,96; H, 3,70; F, 10,56; N, 7,79; Na, 8,52; S, 5,94; Se halló: C, 48,66; H, 3,86; F, 10,06; N, 7,78; Na, 10,43; (n= 2); S, 6,32;

#### Ejemplo 1.3

65 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida sal hidroclorídrica (Cpd 1)

[0131] 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (19 g, 42,5 mmol) se disolvió en EtOAc (1000 mL) calentándolo hasta cerca del punto de ebullición para su total disolución. Se añadió a la solución revuelta a temperatura ambiente (rt), HCl acuoso (1N, 850 mL, 20 eq.) todo de una vez. La suspensión obtenida se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con una pequeña cantidad de EtOAc y agua. Se secó el sólido en un horno de alto vacío (2 torr) a 45 °C durante 16 h, para proporcionar (15,71 g) de compuesto base en 77% de rendimiento. Se calculó  $C_{21}H_{16}N_3O_3F_3S \times 1,0 HCl \times 0,08 H_2O$ : C 51,97; H 3,56; N 8,66; Cl 7,30; F 11,74; S 6,61; KF 0,30 Se halló: C 52,11; H 3,38; N 8,37; Cl 7,43; F 11,53; S 6,56; KF 0,27

5 [0132] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
15	2	2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,13 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,2Hz), 8,05 (d, 2H, J=9,1 Hz), 7,68 (m, 1H), 7,63 (td, 2H, J=8,1 Hz, J=1,8Hz), 7,54 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,45 (d, 2H, J=9,1Hz), 7,40 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,5Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=1,7Hz), 5,55 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$ : 512,50 (M + H), Se halló 512,0.
20	3	2-[2-(2-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,67 (m, 1H), 7,62 (td, 2H, J=7,5Hz, J=1,2Hz), 7,54(td, 1H, J=7,8Hz, J=1,7Hz), 7,39(dd, 1H, J=7,4Hz, J=1,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,3Hz, J=1,6Hz),
25		7,21 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,7Hz), 7,08-7,16 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,43 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398,42 (M + H), Se halló 398,1.
30	4	2-[2-(3-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,1Hz), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,54 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,6Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=1,0Hz), 7,28-7,34 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 2H), 5,37 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398,42 (M + H), Se halló 398,1.
35	5	2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,13 (m, 1H), 7,56-7,74 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,09 (m, 4H) 5,46 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}FN_3O_3S$ : 398,42 (M + H), Se halló 398,0.
40	6	2-[2-(3-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,3Hz, J=1,2Hz), 7,68 (m, 1H), 7,62 (td, 2H, J=7,7Hz, J=1,5Hz), 7,54 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,1Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,3Hz), 7,35 (dd, J=8,5Hz, J=2,0Hz), 7,29 (t, 1H, J=8,2Hz), 7,14 (t, 1H, J=2,1Hz), 6,99-7,05 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}ClN_3O_3S$ : 414,88 (M + H), Se halló 414,1.
45	7	2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,14 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,11-7,16 (m, 2H), 5,66 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}ClN_3O_3S$ : 414,88 (M + H), Se halló 414,1.
50	8	2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,4Hz), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,54 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,5Hz), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 5,35 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{16}BrN_3O_3S$ : 458,33 (M + H), Se halló 458,1.
55	9	2-[2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,15 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,1Hz), 7,81-7,86 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,68 (s,2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{15}F_2N_3O_3S$ : 416,41 (M + H), Se halló 416,0.
60	10	2-[2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,15 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,6Hz), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 5,66 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{15}F_2N_3O_3S$ : 416,41 (M + H), Se halló 416,0.
65	11	2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,14 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,3Hz), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J=8,9Hz), 7,10-7,13 (m, 1H), 5,59 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{20}H_{15}ClFN_3O_3S$ : 432,87 (M + H), Se halló 432,0.
70	12	2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,15 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,4Hz), 7,84 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 4H), 5,72 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $C_{21}H_{15}F_4N_3O_3S$ : 466,42 (M + H), Se halló 466,0.
75	13	2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida $^1H$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,14 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,1Hz), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,57-7,68 (m, 4H), 7,38-7,47 (m, 4H), 5,72 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. For $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3S$ : 448,43 (M + H), Se halló 448,0.

(continuación)

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
5	<b>14</b>	2-[2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) (ppm): 8,14 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,4Hz), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,3Hz), 7,12 (m, 2H), 5,72 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 434,40 (M + H), Se halló 434,0.
10	<b>15</b>	2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (m, 1H), 7,52-7,68 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 3H), 6,92-7,12 (m, 3H), 5,41 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 464,43 (M + H), Se halló 464,1.
15	<b>16</b>	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,0Hz), 7,60-7,69 (m, 3H), 7,55 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,6Hz), 7,40 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,5Hz), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 464,43 (M + H), Se halló 464,1.
20	<b>17</b>	N-metil-2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f(ppm): 8,16 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,4Hz), 7,51-7,74 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J=9,0Hz), 5,38 (s, 2H), 2,36 (br s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,46 (M + H), Se halló 462,4.
25	<b>18</b>	2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f(ppm): 8,16 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,1Hz), 7,72 (m, 1H), 7,61 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,3Hz), 7,53 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,5Hz), 7,37 (dd, 2H, J=7,3Hz, J=1,0Hz), 7,21-7,26 (m on CDCl <sub>3</sub> , 3H), 6,91 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,36 (br s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 428,90 (M + H), Se halló 428,3.
30	<b>19</b>	2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f(ppm): 8,15 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,2Hz), 7,72-7,81 (m, 4H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J=9,2Hz), 5,37 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,38 (br s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> : 472,55 (M + H), Se halló 472,4.
35	<b>20</b>	N-metil-2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f(ppm): 8,08 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,5Hz), 7,90 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,69 (m, 1H), 7,56 (td, 2H, J=7,5Hz, J=1,7Hz), 7,48 (td, 2H, J=8,0Hz, J=1,8Hz), 7,31 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,1 Hz), 7,16-7,19 (m on CDCl <sub>3</sub> , 2H), 5,40 (s, 2H), 2,31 (brs, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> : 526,52 (M + H), Se halló 526,4.
40	<b>26</b>	2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=1,5Hz), 7,59 (m, 3H), 7,53 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,7Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,1 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (tt, 1H, J=7,4Hz, J=1,1 Hz), 5,35 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 380,43 (M + H), Se halló 380,1.
45	<b>27</b>	2-(2-p-tolioximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,3Hz), 7,62 (m, 3H), 7,53 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,7Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,3Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,5Hz), 7,10 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 394,46 (M + H), Se halló 394,1
50	<b>28</b>	2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,14 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,0Hz), 7,53-7,98 (m, 5H), 7,40 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J=6,6Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 422,51 (M + H), Se halló 422,1.
55	<b>29</b>	2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,13 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,4Hz), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,63 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,5Hz), 7,56 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,1Hz), 7,46 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=0,95Hz), 7,33 (d, 1H, J=2,8Hz), 7,07 (dd, 1H, J=9,2Hz, J=2,7Hz), 5,51 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 448,32 (M + H), Se halló 448,0.
60	<b>30</b>	2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,13 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,3Hz), 7,73 (m, 2H), 7,63 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,6Hz), 7,54 (m, 3H), 7,45 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,39 (dd, 2H, J=7,3Hz, J=0,97Hz), 5,55 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 482,88 (M + H), Se halló 482,0.
	<b>31</b>	2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,13 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,4Hz), 7,78 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, J=1,1Hz), 7,63 (dd, 1H, J=7,4Hz, J=1,5Hz), 7,58 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,4Hz), 7,52 (dd, 1H, J=8,6Hz, J=1,5Hz), 7,41 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,1Hz), 5,73 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 516,43 (M + H), Se halló 516,1.

(continuación)

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
5	32	2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=1,1 Hz), 7,63 (m, 3H), 7,53 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,5Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,5Hz), 7,33 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 1,28 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 436,54 (M + H), Se halló 436,2.
10	33	2-[2-(4-etoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,1 Hz), 7,63 (m, 3H), 7,54 (td, 1H, J=7,9Hz, J=1,2Hz), 7,40 (dd, 1H, J=7,5Hz, J=1,6Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,3Hz, J=1,6Hz), 6,99 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (q, 2H, J=7,0Hz), 1,34 (t, 3H, J=7,Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 424,49 (M + H), Se halló 424,1.
15	34	2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,5Hz), 7,65 (m, 5H), 7,54 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,5Hz), 7,40 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=1,1Hz), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,43 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> : 480,50 (M + H), Se halló 480,0.
20	35	2-[2-(4-acetil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 8,0 (m, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,54 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,5Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,33 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,19 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 422,7 (M + H), Se halló 422,1.
25	36	2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,15 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=1,6Hz), 7,84 (m, 5H), 7,66 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,6Hz), 7,60 (td, 2H, J=7,4Hz, J=1,6Hz), 7,35-7,50 (m, 5H), 5,75 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 430,47 (M + H), Se halló 430,0.
30	37	2-[2-(quinolin-6-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,95 (dd, 1H, J=5,0Hz, J=1,3Hz), 8,80 (d, 1H, J=8,1Hz), 8,16 (m, 2H), 7,84 (m, 5H), 7,61 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J=7,5Hz, J=1,7Hz), 5,83 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 431,48 (M + H), Se halló 431,1.
35	38	2-[2-(piridin-4-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,29 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=0,8Hz), 7,73 (m, 2H), 7,62 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,4Hz), 7,54 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,0Hz), 7,36 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,67 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 381,42 (M + H), Se halló 381,0.
40	39	2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,43 (m, 1H), 8,11 (dd, 1H, J=8,1 Hz, J=1,4Hz), 7,74 (dd, 1H, J=9,4Hz, J=2,5Hz), 7,57 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,6Hz), 7,29 (d, 1H, J=8,5Hz), 6,68 (d, 1H, J=9,5Hz), 5,47 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 449,42 (M + H), Se halló 449,0.
45	40	2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,13 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,50 (m, 2H), 3,92 (m, 3H). Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,46 (M + H), Se halló 462,1.
50	41	2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,55-7,72 (m, 8H), 7,48 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,37 (d, 1H, J=6,7Hz), 4,93 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : 464,50 (M + H), Se halló 464,2.
55	42	2-[2-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,4Hz), 7,65 (m, 3H), 7,57 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,7Hz), 7,47 (dd, 1H, J=8,7Hz, J=1,6Hz), 7,38 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 4,54 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : 430,04 (M + H), Se halló 430,1.
60	43	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,1Hz), 7,66 (m, 3H), 7,57 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,7Hz), 7,50 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,1 Hz), 7,22 (m, 2H), 4,57 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> : 480,50 (M + H), Se halló 480,1.
65	44	2-[2-(4-trifluorometil-bencenosulfonilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,2Hz), 7,87 (d, 2H, J=8,1Hz), 7,72 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,2Hz), 7,34 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,0Hz), 7,22 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,7Hz), 4,75 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> : 496,50 (M + H), Se halló 496,0.
46	45	2-[2-(4-cloro-bencenosulfonilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,15 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,2Hz), 7,74 (dt, 2H, J=9,1Hz, J=2,3Hz), 7,54-7,67 (m, 6H), 7,41 (dd, 1H, J=7,4Hz, J=1,0Hz), 7,35 (m, 1H), 4,88 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> CIN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> : 462,3 (M + H), Se halló 462,0.
47	46	2-[2-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,02 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,95 (td, 2H, J=9,2Hz, J=2,1 Hz), 7,60 (m, 3H), 7,54 (td, 1H, J=9,2Hz, J=1,5Hz), 7,47 (m, 1H), 7,42 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,35 (dd, 1H, J=7,5Hz, J=1,2Hz), 7,7 (dd, 1H, J=9,0Hz, J=1,2Hz), 4,595 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> : 512,50 (M + H), Se halló 512,0.
48	47	2-[2-(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,13 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,4Hz), 7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 6,73 (m, 2H), 4,96 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S: 447,45 (M + H), Se halló 447,0.

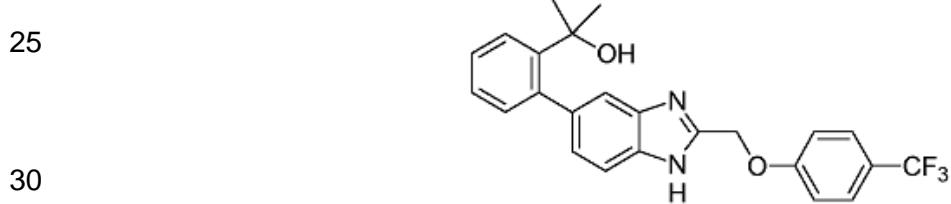
(continuación)  
Nombre y Datos

Cpd	
48	2-{2-[4-(4-trifluorometoxi-fenilamino)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> O <sub>D</sub> ) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,1Hz), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,64 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,7Hz), 7,58 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,5Hz), 7,52 (dd, 1H, J=8,6Hz, J=1,5Hz), 7,39 (dd, 1H, J=7,4Hz, J=0,9Hz), 7,07 (d, 2H, J=8,6Hz), 6,72 (m, 2H), 4,87 (s, 2H). Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 463,45 (M + H), Se halló 463,0.
51	2-[2-(4-isopropil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f (ppm): 8,05 (dd, 1H, J=7,9Hz, J=1,2Hz), 7,74 (m, 2H), 7,68 (td, 1H, J=7,7Hz, J=1,6Hz), 7,60 (td, 1H, J=7,9Hz, J=1,0Hz), 7,45 (ddd, 2H, J=17,0, J=8,3Hz, J=1,6Hz), 7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 436,54 (M + H), Se halló 436,1.
52	N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f (ppm): 8,05 (dd, 1H, J=7,7Hz, J=1,0Hz), 7,68 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 5H), 5,53 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,46 (M + H), Se halló 462,1.

Ejemplo 2

20 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil)-propan-2-ol (Cpd 21)

## [0133]



## A. 5-bromo-2-clorometil-1 H-benzimidazola

35 [0134] Siguiendo el procedimiento para el Paso D en el Ejemplo 1 (como se explicó en J. Med. Chem., 1986, 29, 2280), el compuesto base se preparó a partir de 4-bromo-benceno-1,2-diamina (200 mg, 1,07 mmol) y sal ácido 2-cloroacetimídico etil éster hidroclorídrica (168 mg, 1,07 mmol) y se obtuvo en forma de sólido blancuzco (240,3 mg, 92% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm): 7,75 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,47 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,6Hz, J=1,3Hz), 4,84 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 247,50 (M + H), Se halló 247,0.

## B. 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzoimidazola

45 [0135] Siguiendo el procedimiento para el Paso E en el Ejemplo 1, se preparó el compuesto base a partir de 5-bromo-2-clorometil- 1 H-benzimidazola (200 mg, 0,816 mmol) y c, c, c-trifluoro-p-cresol (132 mg, 0,816 mmol) y se obtuvo en forma de sólido blancuzco (76,2 mg, 25% de rendimiento). Calcd. Para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 371,15 (M + H), Se halló 371,0.

## 50 C. 3,3-dimetil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol

55 [0136] A una solución de 2-(2-bromo-fenil)-propan-2-ol (4,0 g, 18,6 mmol, preparada según Egan, W. et al. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 6205) en 60 mL de THF anhídrico bajo argón a -78 °C se le añadió lentamente n-butil litio (15 mL, 2,5 M). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h y luego se le añadió triisopropilborato (5,5 mL, 24,2 mmol). Se le permitió a la mezcla calentarse y agitarse a temperatura ambiente durante 12 h. Luego de esto, se enfrió la mezcla a 0 °C y se le añadió ácido hidroclorídrico (10 mL, 1N) hasta que logró un pH de < 5. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1h. Se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo en dos ocasiones con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y luego se secaron con sulfato de sodio anhídrico, siendo finalmente filtradas. El filtrado se concentró bajo presión reducida para permitir un aceite amarillo. Se purificó el aceite mediante chromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 1:3) para permitir un sólido blanco (1,16 g, 40%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) f (ppm): 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

## D. 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol

65 [0137] Una mezcla de 3,3-dimetil-3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1-ol (66,5 mg, 0,411 mmol), 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1 H-benzimidazola (76,2 mg, 0,205 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dpff)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mg, 0,041 mmol) y bromuro de

tetrabutilamonio (66 mg 0,205 mmol) en 8 mL de DME y 1,64 mL de solución Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 M), se desgasificó y se purgó con argón en dos ocasiones. Entonces se calentó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Luego se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celita de 545. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un aceite marrón oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo, 1:1) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (26,8 mg, 30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f(ppm): 7,81 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=1,1Hz), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (td, 1H, J=7,8Hz, J=1,5Hz), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,05 (dd, 1H, J=7,4Hz, J=1,7Hz), 5,44 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 427,43 (M + H), Se halló 427,1.

10 [0138] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

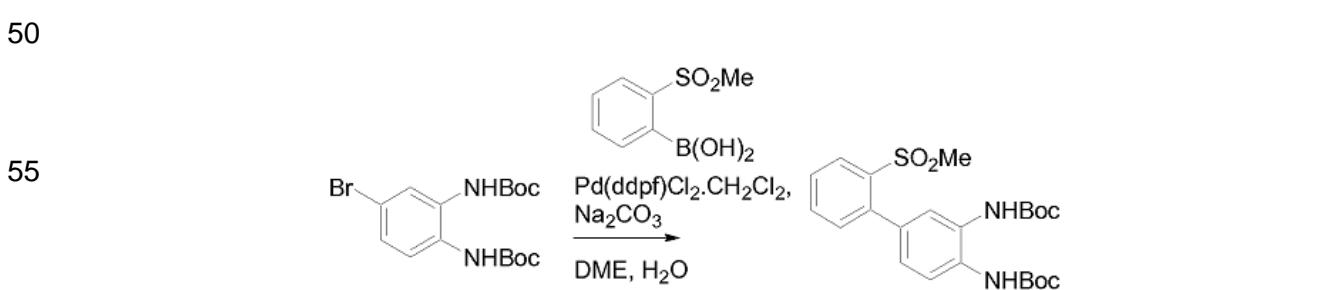
	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
15	22	2{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,81(dd, 1H, J=8,4Hz, J=0,7Hz), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 7H), 7,45 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J=7,5Hz, J=1,0Hz), 5,38 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 443,43 (M + H), Se halló 443,1.
20	23	2-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f (ppm): 7,63-7,73 (m, 2H), 7,35-7,51 (m, 3H), 7,22-7,28 (m en CDCl <sub>3</sub> , 4H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 393,88 (M + H), Se halló 393,4.
25	24	2-{2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) f (ppm): 7,63-7,76 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 3H), 7,19-7,30 (m en CDCl <sub>3</sub> , 5H), 7,11 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 427,43 (M + H), Se halló 427,4.
30	25	2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,92 (dd, 2H, J=7,1Hz, J=2,1Hz), 7,81 (dd, 2H, J=8,2Hz, J=1,4Hz), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,19 (qd, 2H, J=7,5Hz, J=1,4Hz), 7,04 (dd, 1H, J=7,8Hz, J=1,3Hz), 5,48 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,32 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 437,52 (M + H), Found 437,4.
35	49	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,61 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 411,39 (M + H), Se halló 411,1.
40	50	2-[2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,81 (dd, 1H, J=8,3Hz, J=1,1 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (td, 1H, J=7,5Hz, J=1,5Hz), 7,16 (dd, 1H, J=8,1Hz, J=1,7Hz), 7,06 (m, 3H), 6,98 (t, 1H, J=7,4Hz), 5,34 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 359,43 (M + H), Se halló 359,1.

#### Ejemplo Comparativo 3

45 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-fenoximetil-1 H-benzoimidazola (Cpd 53)

A. (3-tert-butoxicarbonilamino-2'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-ácido carbámico tert-butil éster

#### [0139]

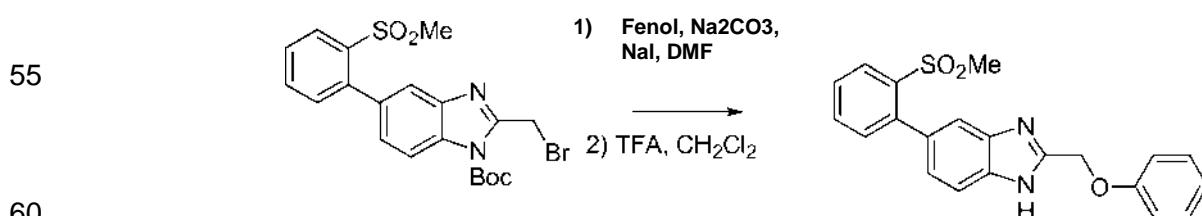
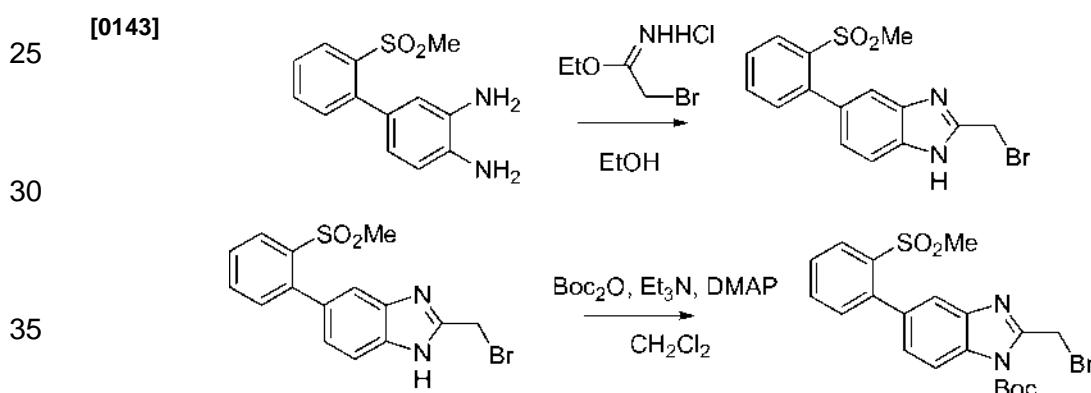
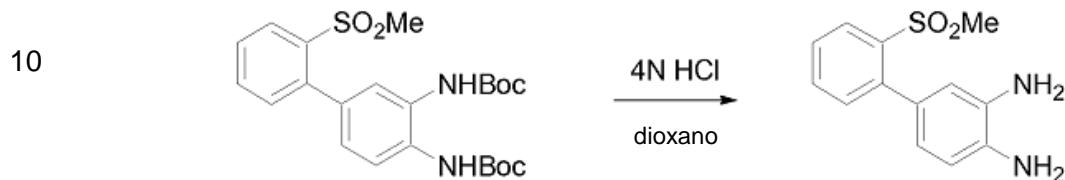


[0140] Una solución de (5-bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-ácido carbámico tert-butil éster (Ejemplo 1, Paso A, 8,881 g, 0,0385 mmol), ácido 2-metilsulfonilfenilborónico (10,00 g, 0,0500 mol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,71 g, 0,0578 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,46 g, 0,116 mol) en 1,2-dimetoxietano (200 mL) en agua (50 mL) se calentó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera inerte. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 1:2) para permitir un compuesto

base tipo aceite de color amarillo (15,30 g, 86%).

B. 2'-metanosulfonil-bifenil-3,4-diamina

5 [0141]



5 cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 2:1) para permitir un compuesto base tipo sólido marrón. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm): 8,21 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86(d, 1H, J=8,8Hz), 7,88 (t, 1H, J=7,4Hz), 7,71 (t, 1H, J=8,4Hz), 7,63 (d, 1H, J=10Hz), 7,49 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,38 (t, 2H, J=8,0Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,08 (t, 1H, J=7,8Hz), 5,66 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 379,5 (M + H), Se halló 379,2.

[0147] La base libre se convirtió a sal disódica al añadir dos equivalentes de una solución de 0,5 NaOMe en metanol.

10 [0148] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo Comparativo 3 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
15	54	2-(2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,19 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,73 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,63 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,48 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,23 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,65 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 397,4 (M + H), Se halló 397,2.
20	55	2-(3-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,74 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,64 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,48 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=2,0Hz), 6,88 (dt, 1H, J=10,8Hz, J=2,2Hz), 6,77-6,72 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 397,4 (M + H), Se halló 397,2.
25	56	2-(4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,18-7,09 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 397,4 (M + H), Se halló 397,2.
30	57	2-(2-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,87 (s, 1H), 7,85(d, 1H,J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=7,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,61 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,09 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 5,67 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. For C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 413,9 (M + H), Se halló 413,2.
35	58	2-(3-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=7,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,37 (t, 1H, J=8,2Hz), 7,23 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,11 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 5,67 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 413,9 (M + H), Se halló 413,2.
40		Se halló 413,2
45	59	2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,73 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,63 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,47 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,33 (d, 1H, J=10,0Hz), 7,30 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=3,6Hz), 7,08 (dt, 2H, J=9,2Hz, 2,8Hz), 5,36 (s, 2H), 2,65 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. For C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 413,9 (M + H), Se halló 413,2.
50	60	2-(3-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,39 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,15 (ddd, 1H, J=8,2Hz, J=2,4Hz, J=1,2Hz), 5,67 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 398,4 (M + H), Se halló 398,1.
55	61	2-(4-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,85 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,78 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,10 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,0Hz), 5,65 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 398,4 (M + H), Se halló 398,1.
60	62	2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,87 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,61 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 415,4 (M + H), Se halló 415,2.

(continuación)

Cpd	Nombre y Datos
63	2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=9,2Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,29 (q, 1H, J=9,5Hz), 7,16 (ddd, 1H, J=11,6Hz, J=6,4Hz, J=3,2Hz), 6,99-6,95 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 415,4 (M + H), Se halló 415,2.
5	
10	64 2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,20 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,53 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,36 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 7,29 (d, 1H, J=9,2Hz), 5,69 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 448,3 (M), Se halló 447,1.
15	
20	65 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,85 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,82 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,57 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,52 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,39 (d, 1H, J=2,8Hz), 7,12 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=2,8Hz), 5,62 (s, 2H), 2,75 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 448,3 (M), Se halló 447,2.
25	
30	66 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,57 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,33 (dd, 1H, J=10,4Hz, J=2,4Hz), 7,30 (t, 1H, J=8,4Hz), 7,20 (ddd, 1H, J=8,8Hz, J=2,4Hz, J=1,6Hz), 5,64 (s, 2H), 2,75 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 431,9 (M + H), Se halló 431,2.
35	
40	67 2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J=8,0Hz), (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,34 (dd, 1H, J=6,0Hz, J=3,2Hz), 7,27 (t, 1H, J=8,8Hz), 7,13 (dt, 1H, J=8,4Hz, J=3,2Hz), 5,63 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 431,9 (M + H), Se halló 431,2.
45	
50	68 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3,4,5-trifluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,61 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 7,05-7,01 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 433,4 (M + H), Se halló 433,2.
55	
60	69 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,86 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,83 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,59 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dt, 1H, J=11,2Hz, J=7,8Hz), 7,37-7,30 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 433,4 (M + H), Se halló 433,2.
65	
70	70 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2,3,4-trifluoro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,16-7,12 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 433,4 (M + H), Se halló 433,2.
75	
71	71 2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (t, 1H, J=7,4Hz), 7,70 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,40-7,33 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 2,75 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 506,5 (M + MeCN + H), Se halló 506,2.
76	
72	72 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=5,6Hz), 7,87 (dd, 1H, J=13,2Hz, J=0,8Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,502-7,44 (m, 3H), 7,38 (t, 1H, J=9,2Hz), 5,71 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 506,5 (M + MeCN + H), Se halló 506,2.
77	
73	73 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,80-7,68 (m, 3H), 7,70 (td, 2H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,50 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 5,81 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 556,6 (M + MeCN + H), Se halló 556,2.

<b>Cpd</b>	(continuación)	
	<b>Nombre y Datos</b>	
5 5	<b>74</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J=7,6Hz), 5,55 (s, 2H), 2,66 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 447,5 (M + H), Se halló 447,2	
10 10	<b>75</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,73-7,58 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 4H), 5,73 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 488,6 (M + MeCN + H), Se halló 488,2.	
15 15	<b>76</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-tolioximetil-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,18 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,03 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,4Hz), 5,62 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 393,5 (M + H), Se halló 393,2.	
20 20	<b>77</b> 2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,03 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 7,07 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,8Hz), 5,63 (s, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,23 (d, 6H, J=7,2Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,6 (M + MeCN + H), Se halló 462,2.	
25 25	<b>78</b> 2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,41 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,4Hz), 7,07 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 5,64 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 476,7 (M + MeCN + H), Se halló 476,2.	
30 30	<b>79</b> 1-[4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-fenil]-etanona <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 8,06 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 7,87 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,84 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=7,4Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,25 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,0Hz), 5,73 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 421,5 (M + H), Se halló 421,2.	
35 35	<b>80</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,90 (s, 2H), 7,87 (t, 1H, J=4,4Hz), 7,83 (d, 2H, J=13,6Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=10,0Hz, J=1,6Hz), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 2,78 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 429,5 (M + H), Se halló 429,2.	
40 40	<b>81</b> 2-(4-ethoxyfenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=9,2Hz, J=1,2Hz), 7,32 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 7,33 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,00 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,4Hz), 7,07 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,4Hz), 5,30 (s, 2H), 3,96 (q, 1H, J=6,9Hz), 2,65 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J=6,8Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 423,5 (M + H), Se halló 423,2.	
45 45	<b>82</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanatosulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,79 (t, 1H, J=7,4Hz), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,62 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,49 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,29 (d, 2H, J=9,2Hz), 5,73 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> : 520,5 (M + MeCN + H), Se halló 520,1.	
50 50	<b>83</b> 4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-benzonitrilo <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,86 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,84 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,60 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,32 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 5,73 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 404,5 (M + H), Se halló 404,2.	
55 55	<b>84</b> 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,86 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,83 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,59 (dd, 1H, J=10,0Hz, J=1,6Hz), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,17 (ddd, 1H, J=8,8Hz, J=2,4Hz, J=0,8Hz), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, J=11,6Hz), 5,66 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 504,5 (M + H), Se halló 504,2	
60 60	504,2	

(continuación)  
Nombre y Datos

Cpd	
85	2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,20 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,77-7,63 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,39 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,33 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,55 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> : 498,5 (M + MeCN + H), Se halló 498,2.
86	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 8,12 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,89 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,61 (dd, 1H, J=10,0Hz, J=1,6Hz), 7,53 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=2,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 5,84 (s, 2H), 2,76 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> : 552,5 (M + MeCN + H), Se halló 552,1.
87	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloximetil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,70 (td, 1H, J=8,6Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=10,0Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 7,03 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,87-6,83 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74 (d, 4H, J=23,6Hz), 1,79 (quin, 4H, J=3,3Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 474,6 (M + MeCN + H), Se halló 474,3.
88	3-{4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-ácido propiónico metil éster <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,79 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=10,0Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,23 (dt, 2H, J=8,4Hz, J=2,0Hz), 7,07 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 5,63 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J=7,6Hz), 2,77 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, J=7,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S: 465,5 (M + H), Se halló 465,2.
89	2-(2,4-dimetil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (dd, 1H, J=2,4Hz, J=0,8Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=9,6Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,11 (s, 1H), 7,2 (d, 1H, J=11,6Hz), 5,59 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 407,5 (M + H), Se halló 407,2.
90	2-(3,5-dimetil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,63 (dd, 1H, J=10,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 6,77 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,31 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 407,5 (M + H), Se halló 407,2.
91	2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (s, 1H, J=1,2Hz), 7,86 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,02 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,90 (dd, 1H, J=8,4, J=2,8Hz), 5,62 (s, 2H), 2,88 (dt, 4H, J=18,4Hz, J=7,4Hz), 2,77 (s, 3H), 2,08 (quin, 2H, J=7,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 419,5 (M + H), Se halló 419,2.
92	2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,87 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 6,72 (d, 1H, J=12,0Hz), 6,76 (d, 1H, J=6,4Hz), 6,58 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 5,94 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S: 423,5 (M + H), Se halló 423,1.
93	2-(3,5-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,70 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,60 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,49 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,21-7,18 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,31 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S: 488,3 (M + MeCN), Se halló 488,1.
94	N-{3-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-fenil}-acetamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,77 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,66 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,55 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,46 (td, 1H, J=9,6Hz, J=1,2Hz), 7,26 (t, 1H, J=8,2Hz), 7,7 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 6,47 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=2,4Hz), 5,48 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 436,5 (M + H), Se halló 436,2.
95	N-(4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-fenil)-acetamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,82 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,89 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,77 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,68 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,55-7,47 (m, 4H), 7,09 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 5,55 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S: 436,5 (M + H), Se halló 436,2.

(continuación)

<u>Cpd</u>	<u>Nombre y Datos</u>
96	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-metoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola 5 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,21 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,88 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,66 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,71 (t, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,62 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 7,66 (ddd, 1H, J=8,4Hz, J=2,4Hz, J=0,8Hz), 5,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 409,5 (M + H), Se halló 409,2.
97	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola 10 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,34 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,32-7,65 (m, 2H), 7,64 (td, 1H, J=8,6Hz, J=1,2Hz), 7,48 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,33 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,2 (dt, 2H, J=9,6Hz, J=3,2Hz), 6,86 (dt, 2H, J=9,2Hz, J=3,2Hz), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S: 409,5 (M + H), Se halló 409,2.

**15 Ejemplo 4**

5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (Cpd 98)

A. (4-trifluorometil-fenoxy)-acetonitrilo

20 [0149] Una mezcla de 4-trifluorometil-fenol (25,0 g, 0,154 mol), bromoacetonitrilo (12,9 mL, 0,185 mol), carbonato de sodio (32,7 g, 0,308 mol), y yoduro de sodio (23,1 g, 0,154 mol) en 214 mL de DMF se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite incoloro (29,8 g, 96%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) f(ppm): 7,63 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 4,83 (s, 2H).

B. 2-(4-trifluorometil-fenoxy)-ácido acetimídico etil éster HCl

30 [0150] A una solución de 2M HCl en etil éter (92 mL) se añadió gota a gota una solución de (4-trifluorometil-fenoxy)-ac- etonitrilo (29,8 g, 0,148 mol) en etanol (9,5 mL, 0,163 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. El etil éster se añadió para precipitar el producto, el cual se filtró y se lavó con etil éster. El sólido blanco recogido se secó al aire libre para proporcionar 2-(4-trifluorometil-fenoxy)-ácido acetimídico etil éster hidroclorídrico (35,07 g, 83 %) en forma de sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) f(ppm): 7,60 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,18 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,01 (s, 2H), 4,87 (q, 2H, J=7,1 Hz), 1,25 (t, 3H, J =7,0Hz).

35 C. 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

40 [0151] Una mezcla de 4-bromo-fenileno-diamina (19,2 g, 0,103 mol) y 2-(4-trifluorometil-fenoxy)-ácido acetimídico etil éster hidroclorídrico (35,0 g, 0,123 mol) en EtOH (377 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró para producir un sólido marrón, el cual se dividió entre EtOAc y agua. La fracción(es) orgánica(s) se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el filtrado se concentró para permitir un compuesto base en forma de sólido marrón (100%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f(ppm): 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,39 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,23 (d, 2H, J =8,4Hz), 5,41 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: 372,2 (M + H), Se halló 372,9.

45 D. 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola

50 [0152] Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola (0,100 g, 0,269 mmol), (2-metilsulfonilfenil) ácido borónico (0,081 g, 0,404 mmol), carbonato de sodio (0,228 g, 2,16 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,087 g, 0,269 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,035 g, 0,0538 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc: 1:1) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 4H), 7,48 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,26 (d, 2H, 8,8Hz), 5,45 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 488,5 (M + MeCN + H), Se halló 488,2.

55 [0153] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
5	<b>99</b>	99 5-(3-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,21 (t, 1H, J=1,8Hz), 8,01 (ddd, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz, J=0,8Hz), 7,92 (ddd, 1H, J=7,8Hz, J=1,6Hz, J=0,8Hz), 7,88 (s, 1H), 7,71 (t, 2H, J=7,6Hz), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=11,6Hz), 5,45 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 488,5 (M + MeCN + H), Se halló 488,3.
10	<b>100</b>	5-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,02 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,45 (s, 2H), 3,16 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 488,5 (M + MeCN + H), Se halló 488,3.
15	<b>101</b>	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,68-7,61 (m, 4H), 7,53 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,23 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 2,72 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 503,5 (M + MeCN + H), Se halló 503,3.
20	<b>102</b>	N-{3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,65-7,62 (m, 5H), 7,53 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,34 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 7,24 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,43 (s, 2H), 2,99 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,5 (M + H), Se halló 462,3.
25	<b>103</b>	N-{4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,63-7,61 (m, 3H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 3,00 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 503,5 (M + MeCN + H), Se halló 503,3.
30	<b>104</b>	3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,18 (t, 1H, J=1,8Hz), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,27 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,54 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 489,4 (M + MeCN + H), Se halló 489,2.
35	<b>105</b>	4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,02-8,00 (m, 3H), 7,89-7,85 (m, 4H), 7,70 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,31 (d, 2H, J=8,0Hz), 5,67 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 489,4 (M + MeCN + H), Se halló 489,2.
40	<b>106</b>	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,07 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,68-7,55 (m, 7H), 7,41 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,45 (s, 2H), 2,31 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 517,5 (M + MeCN + H), Se halló 517,3.
45	<b>107</b>	5-o-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,61 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,26-7,19 (m, 7H), 7,16-7,10 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 424,4 (M + MeCN + H), Se halló 424,3.
50	<b>108</b>	5-m-tohil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,60 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,51 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,22-7,17 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, J=7,6Hz), 5,41 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 424,4 (M + MeCN + H), Se halló 424,3.
55	<b>109</b>	5-p-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,63 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,54-7,52 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O: 382,4 (M + H), Se halló 383,2.
60	<b>110</b>	1-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-etanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,67-7,62 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, 1H, J=7,4Hz), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 6H), 5,45 (s, 2H), 4,94 (q, 1H, J=6,4Hz), 1,31 (d, 3H, J=6,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 454,4 (M + MeCN + H), Se halló 454,2.
65	<b>111</b>	1-[3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-etanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,54 (t, 2H, J=8,4Hz), 7,41 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 4,91 (q, 1H, J=6,5Hz), 1,50 (d, 3H, J=6,8Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 454,4 (M + MeCN + H), Se halló 454,2.
70	<b>112</b>	1-[4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-etanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,77 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 5H), 7,54 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,24 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,42 (s, 2H), 4,87 (q, 1H, J=6,6Hz), 1,48 (d, 3H, J=6,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 454,4 (M + MeCN + H), Se halló 454,3.
75	<b>113</b>	N-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acetamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,63 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,58 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,26 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,24 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,44 (s, 2H), 1,94 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 426,4 (M + H), Se halló 426,3.

(continuación)

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
5	114	N-[3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-acetamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,88 (s, 1H), 7,81 (t, 1H, J=2,0Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> : 467,4 (M + MeCN + H), Se halló 467,3.
10	115	N-[4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-acetamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,66-7,60 (m, 7H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 426,4 (M + H), Se halló 426,3.
15	116	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,63-7,57 (m, 5H), 7,37 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,43 (s, 2H), 4,54 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 399,4 (M + H), Se halló 399,2.
20	117	{3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,79 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,55 (dd, 2H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,41 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,41 (s, 2H), 4,68 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 399,4 (M + H), Se halló 399,2.
25	118	{4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,77 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 5H), 7,54 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,43 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,41 (s, 2H), 4,65 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 399,4 (M + H), Se halló 399,2.
30	119	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,77 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,29 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H), 5,39 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 385,4 (M + H), Se halló 385,2.
35	120	3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,63 (d, 3H, J=9,2Hz), 7,51 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,27-7,23 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,76 (ddd, 1H, J=8,2Hz, J=2,4Hz, J=0,8Hz), 5,43 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 385,4 (M + H), Se halló 385,2.
40	121	4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenol <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,63 (d, 3H, J=8,4Hz), 7,48 (dt, 3H, J=9,2Hz, J=2,4Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,86 (dt, 2H, J=8,4Hz, J=2,0Hz), 5,41 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 385,4 (M + H), Se halló 385,2.
45	122	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,66-7,61 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,77 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 5,43 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 384,4 (M + H), Se halló 384,2.
50	123	3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,74 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,17 (t, 1H, J=7,8Hz), 7,03 (t, 1H, J=2,0Hz), 6,98 (ddd, 1H, J=7,4Hz, J=1,6Hz, J=0,8Hz), 6,71 (ddd, 1H, J=8,2Hz, J=2,4Hz, J=1,2Hz), 5,43 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 384,4 (M + H), Se halló 384,2.
55	124	4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenilamina <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,64-7,61 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,41 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,81 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 6,65-6,58 (m, 1H), 5,40 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 384,4 (M + H), Se halló 384,2.
60	125	N-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,94-7,86 (m, 5H), 7,72-7,62 (m, 4H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,46 (s, 2H), 2,56 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 462,5 (M + H), Se halló 462,2.
65	126	5-fenil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,65-7,51 (m, 4H), 7,43-7,29 (m, 7H), 7,21 (d, 1H, J=9,2Hz), 5,38 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 410,4 (M + MeCN + H), Se halló 410,2.
	127	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 7,75 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=0,8Hz), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,56 (dt, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,19 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 5,42 (s, 2H), 3,57 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O: 468,4 (M + MeCN + H), Se halló 468,2.
	128	N,N-dimetil-3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,00 (t, 1H, J=1,6Hz), 7,97 (dt, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,85 (s, 1H), 7,75 (dt, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,71 (d, 2H, J=7,2Hz), 7,63 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,58 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,24 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,44 (s, 2H), 2,73 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 517,5 (M + MeCN + H), Se halló 517,3.

(continuación)

CpdNombre y Datos

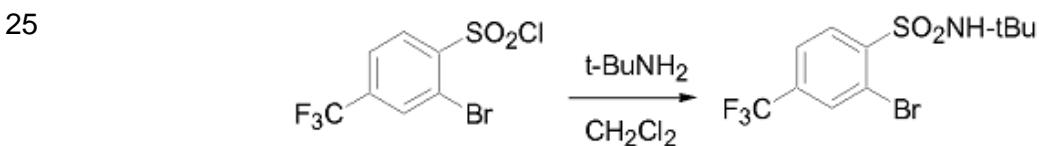
129	N,N-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 7,90-7,82 (m, 6H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 2,71 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 476,5 (M + H), Se halló 476,2.
130	3-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzólico metil éster <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 8,29 (t, 1H, J=2,0Hz), 7,04 (dt, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,99 (dt, 1H, J=8,0Hz, J=1,4Hz), 7,91 (dt, 1H, J=8,0Hz, J=1,4Hz), 7,83 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,69 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,64 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J=9,2Hz), 5,45 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 468,4 (M + MeCN + H), Se halló 468,3.
131	4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzólico metil éster <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 8,09 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dt, 2H, J=8,8Hz, J=2,0Hz), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,44 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 427,4 (M + H), Se halló 427,2.

Ejemplo Comparativo 5

## 4-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (Cpd 132)

## A. 2-bromo-N-tert-butil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

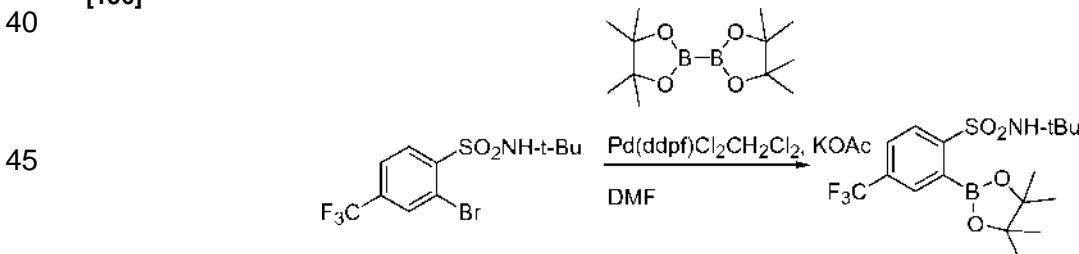
## [0154]



[0155] A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonil cloruro (10g, 0,031 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se le añadió t-butilamina (8,0 mL, 0,076 mol) a 0 °C. Se le permitió a la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante 30 minutos. Se formó un precipitado, se filtró, y se concentró JO WBDVP para permitir un compuesto base en forma de aceite amarillo (11 g, 100%).

## B. N-tert-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

## [156]



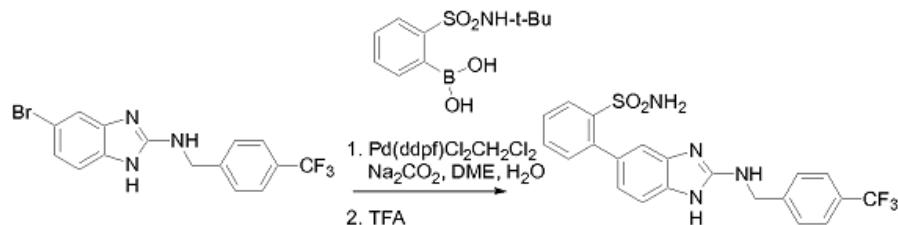
50 [0157] Una mezcla de 2-bromo-N-tert-butil-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (1,16 g, 3,22 mmol), dicloro[1,T-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto (0,26 g, 0,322 mmol), acetato de potasio (0,95 g, 9,66 mmol) y bis(pinacolato)diborón (1,64 g, 6,44 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 14 horas. Luego se concentró la mezcla de reacción, JO WBDVP el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite de color amarillo (0,89 g, 68%).

## C. 4-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

60

65

[0158]



[0159] Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazola (0,100 g, 0,269 mmol, del Ejemplo 1.1), N-tert-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (0,165g, 0,404 mmol), carbonato de sodio (0,171 g, 1,61 mmol), y 1-T-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,035 g, 0,0538 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un producto de tipo sólido blancuzco. El material logrado se disolvió en TFA (2 mL) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró JO WBDVP para proporcionar un residuo que fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo sólido marrón (0,101 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 0,33 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,89 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,82 (d, 1H, J=0,8Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,28 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,62 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 516,4 (M + H), Se halló 516,3.

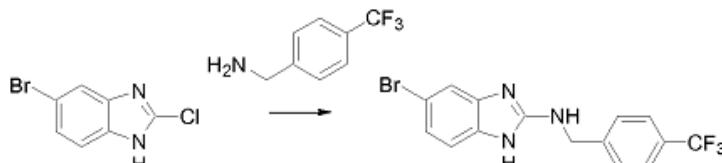
25 [0160] Siguiendo la reacción en el Ejemplo Comparativo 5, a partir de diferentes cloruros de sulfonilo, se prepararon los correspondientes compuestos:

	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
30	133	5-trifluorometil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 8,43 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,95 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,81 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,75 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,66 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,62 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,49 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,28 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,60 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: (M + H), Se halló 516,2.
35	134	4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 8,19 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=5,6Hz), 7,84 (s, 1), 7,79 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,69 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,56 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,35 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=2,8Hz), 7,30 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,09 (dd, 1H, J=9,2Hz, J=2,8Hz), 5,67 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 507,4 (M + MeCN + H), Se halló 507,3.
40	135	2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ(ppm): 7,64-7,61 (m, 4H), 7,33 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,2Hz), 7,26-7,20 (m, 3H), 6,99 (ddd, 1H, J=8,8Hz, J=2,8Hz, J=1,2Hz), 5,49 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 525,4 (M + H), Se halló 525,2.
45	<u>Ejemplo Comparativo 6</u>	

2-[2-(4-trifluorometil-benzilamino)-1H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (Cpd 136)

A. (5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-benzil)-amine

[0161]



[0162] Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-1H-benzimidazola (0,100 g, 0,432 mmol) y 4-trifluorometil-benzilamina (0,8 mL) se calentó en un dispositivo microondas a 200 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco (0,101 g, 63%).

B. 2-[2-(4-trifluorometil-benzilamino)-1 H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

65

[0163]

5

10

20

25

30

35

40

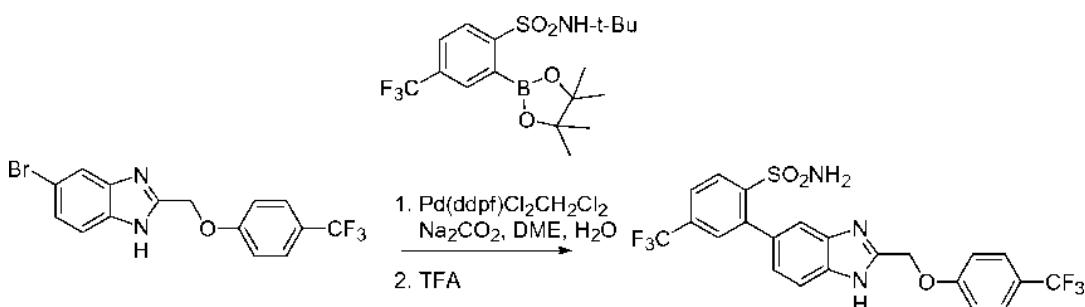
45

50

55

60

65



[0164] Una mezcla de (5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-bencil)-amino (0,142 g, 0,384 mmol), 2-(tert-butilamino)ácido sulfonilfenilborónico (0,146 g, 0,576 mmol), carbonato de sodio (0,241 g, 2,30 mmol), y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,025 g, 0,0384 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos:EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blancuzco. El producto logrado se disolvió en ácido trifluoroacético (3 mL) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc: 1:2) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (0,043 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,55 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,47 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,41 (d, 1H, 8,8Hz), 7,36 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 7,31 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 5,00 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 488,5 (M + MeCN + H), Se halló 488,2.

[0165] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo Comparativo 6, se prepararon los siguientes compuestos:

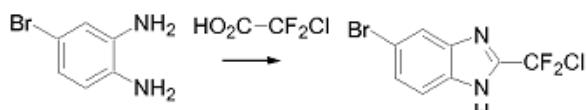
Cpd	Nombre y Datos
137	2-[2-[metil-(4-trifluorometil-bencil)-amino]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,12 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,72 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,55 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,58-7,51 (m, 4H), 7,44 (d, 1H, 8,0Hz), 7,36 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,33 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz), 4,96 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S: (M + MeCN + H), Se halló 502,3.
138	2-[2-(4-trifluorometil-benziloxy)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,08 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,15-7,13 (m, 2H), 5,16 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S: 489,4 (M + MeCN + H), Se halló 489,2.

#### Ejemplo 7

2-{2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida (Cpd 139)

A. 5-bromo-2-(cloro-difluoro-metil)-1 H-benzoimidazola

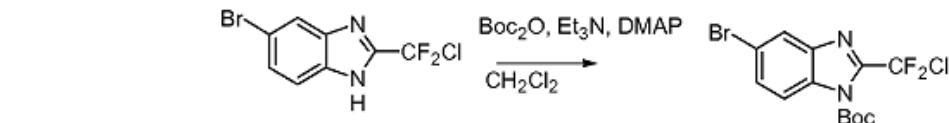
[0166]



[0167] Una mezcla de 4-bromo-fenileno-diamina (1,00 g, 5,35 mmol), ácido clorodifluoroacético (3,0 mL, 35,4 mmol) y una gota de agua se calentó a 80 °C durante 14 horas. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite incoloro (0,63 g, 42%).

B. 5-bromo-2-(cloro-difluoro-metil)-benzoimidazola-1-ácido carboxílico tert-butil éster

[0168]



[0169] Una mezcla de 5-bromo-2-(cloro-difluoro-metil)-1 H-benzoimidazola (0,754 g, 2,68 mmol), Boc<sub>2</sub>O (1,170 g, 5,36 mmol), Et<sub>3</sub>N (2,2 mL, 8,04 mmol) y DMAP (0,07 g, 0,268 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) se agitó durante 1 hora. La

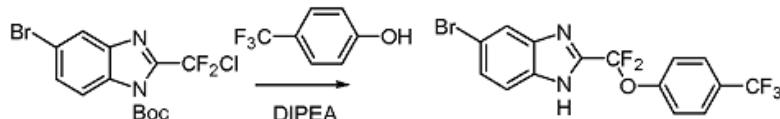
mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 8:1) para permitir un compuesto base tipo aceite incoloro (1,002 g, 98%).

C. 5-bromo-2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1 H-benzoimidazola

5

[0170]

10



[0171] Una mezcla de 5-bromo-2-(cloro-difluoro-metil)-benzoimidazola-1-ácido carboxílico tert-butil éster (1,00 g, 2,62 mmol), 4-trifluorometil-fenol (0,42 g, 3,93 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,6 mL, 3,44 mmol) se calentó a 85 °C durante 14 horas. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,58 g, 54%).

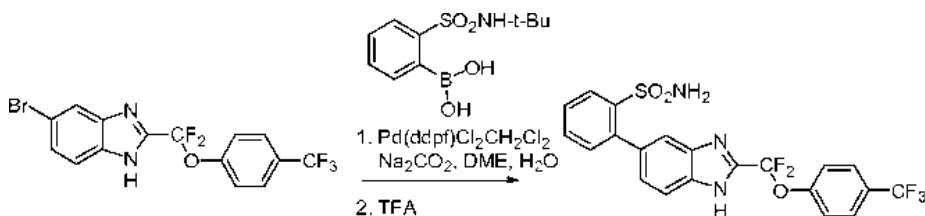
15

D. 2-[2-{difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil}-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

20

[0172]

25



30

[0173] Una mezcla de 5-bromo-2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazola (0,050 g, 0,123 mmol), 2-(tert-butilamino)ácido sulfonilfenilborónico (0,047 g, 0,185 mmol), carbonato de sodio (0,078 g, 0,738 mmol) y [bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,008 g, 0,0123 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un producto de tipo sólido blancuzco. El producto logrado se disolvió en ácido trifluoroacético (1 mL) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La concentración de la reacción proporcionó el material bruto, que fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc: 1:2) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (0,043 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f(ppm): 8,14 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,72 (d, 1H, J=9,2Hz), 7,64 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 525,4 (M + MeCN + H), Se halló 525,2.

[0174] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 7 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

Cpd	Nombre y Datos
140	2-[2-{difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil}-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 8,06 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,76-7,69 (m, 4H), 7,66 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,58 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,6Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,44 (dd, 1H, J=7,2Hz, J=1,2Hz), 7,34 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 2,33 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 498,5 (M + H), Se halló 498,1.
141	2-[2-{difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil}-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f(ppm): 8,08 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,78 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,73 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,68 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,60 (td, 1H, J=8,6Hz, J=1,2Hz), 7,56 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,43 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,39 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 2,33 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S: 512,5 (M + H), Se halló 512,1.

60

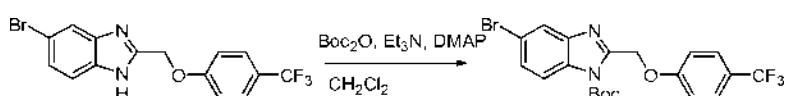
Ejemplo 8

2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol (Cpd 142)

A. 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoxyimethyl)-benzoimidazola-1 -ácido carboxílico tert-butil éster

65

[0175]



5

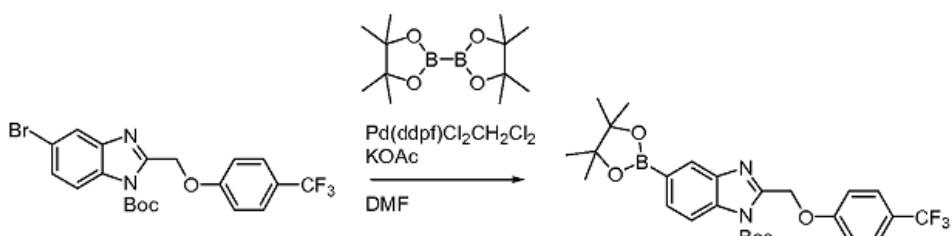
[0176] Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazola (1,00 g, 2,69 mmol), Boc<sub>2</sub>O (0,706 g, 3,23 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,1 mL, 8,07 mmol) y DMAP (0,03 g, 0,269 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 6:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo pálido (1,23 g, 97%).

10

B. 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoimidazola-1-ácido carbólico tert-butil éster

[0177]

15



20

[0178] Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoimidazola-1-áido carboxílico tert-butil éster (0,300 g, 0,637 mmol), dicloro[1-T- bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto (0,052 g, 0,0637 mmol), acetato de potasio (0,187 g, 1,91 mmol) y bis(pinacolato)diborón (0,323 g, 1,27 mmol) en 4 mL de DMF se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró luego JO WBDVP y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 4:1) para permitir un compuesto base tipo sólido marrón (0,241 g, 73%).

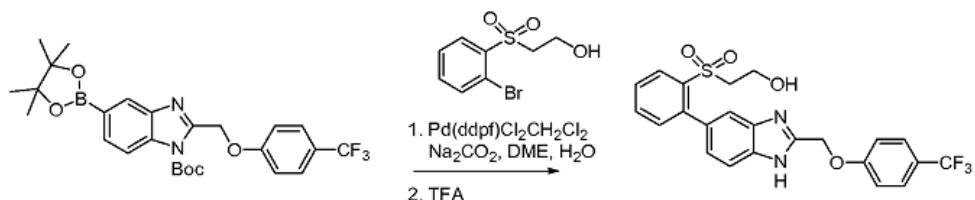
25

C. 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-bencenosulfonil} -etanol,

[0179]

30

35



40

[0180] Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan2-il)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoimidazola-1-áido carboxílico tet-butil éster (0,046 g, 0,0887 mmol), 2-bromofenilsulfonilethanol (0,036 g, 0,133 mmol), carbonato de sodio (0,056 g, 0,532 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,006 g, 0,00887 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc) para permitir un compuesto base de tipo sólido castaño claro (0,025 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 8,17 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,76-7,61 (m, 6H), 7,46 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,34 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,26 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,46 (s, 2H), 3,63 (t, 2H, J=6,6Hz), 2,91 (t, 2H, J=12,8Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 518,5 (M + MeCN + H), Se halló 518,2.

45

Ejemplo 9

50

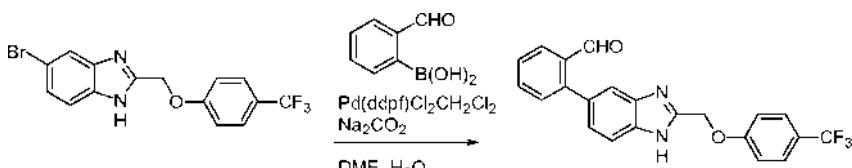
1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-fenil}-etanol (Cpd 143)  
A. 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-benzaldehído

55

[0181]

60

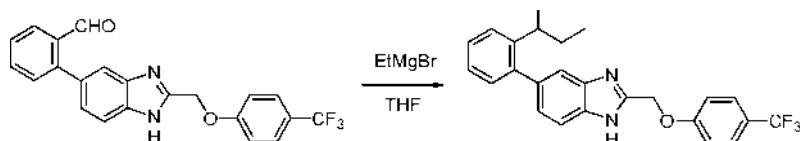
65



**[0182]** Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (0,700 g, 1,89 mmol), 2-formil ácido fenilborónico (0,424 g, 2,83 mmol), carbonato de sodio (1,200 g, 11,3 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,123 g, 0,189 mmol) en DME (14 mL) y H<sub>2</sub>O (3,5 mL) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,568 g, 76%).

B. 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol

10 **[0183]**



**[0184]** A una solución de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-benzaldehído (0,080 g, 0,224 mmol) en THF (6 mL) a -78°C se le añadió etilmagnesio clorido gota por gota (0,22 mL, 0,673 mmol, 1,0 M solución en THF). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se enfrió con salmuera. La mezcla se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:2) para permitir un compuesto base tipo sólido blancuzco (0,084 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,64-7,59 (m, 4H), 7,39 (td, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,29 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,26-7,20 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,67 (t, 1H, J=6,6Hz), 1,68-1,63 (m, 2H), 0,71 (t, 2H, J=7,6Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 427,4 (M + H), Se halló 427,2.

**[0185]** Mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 9, se prepararon los Componentes **144** y **145** en base a isopropilmagnesio clorido (2,0 M solución en Et<sub>2</sub>O) y tert-butilmagnesio clorido (1,0 M solución en THF), respectivamente.

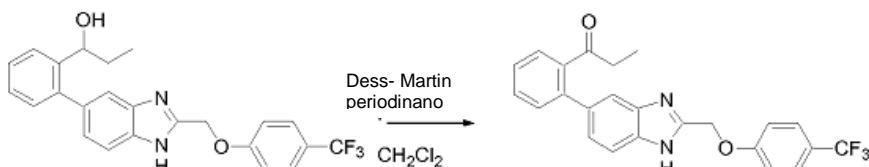
	Cpd	Nombre y Datos
144	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm): 7,64-7,61 (m, 3H), 7,58 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,51 (s, 1H), 7,39 (td, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,29 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,2Hz), 7,26-7,20 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 4,41 (d, 1H, J=8,0Hz), 1,89-1,83 (m, 1H), 0,87 (d, 3H, J=6,8Hz), 0,51 (d, 3H, J=6,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 441,1 (M + H), Se halló 441,1.
145	2,2-dimetil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ (ppm): 9,88 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,72-7,60 (m, 5H), 7,54 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,32 (dd, 1H, J=8,4Hz, J=1,2Hz), 7,26 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,24 (s, 2H), 1,20 (s, 9H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 454,5 (M), Se halló 454,1.

#### Ejemplo Comparativo10

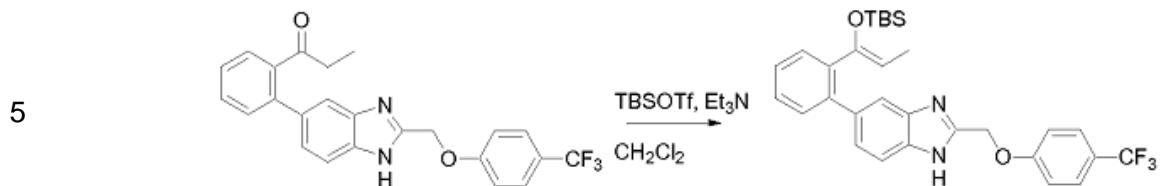
2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona (Cpd **146**)

A. 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona

**[0186]**



**[0187]** A una solución de 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol (0,100 g, 0,235 mmol, Ejemplo 9, Compuesto **143**) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL) se añadió Dess-Martin periodinano (0,159 g, 0,375 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco (0,087 g, 87%).

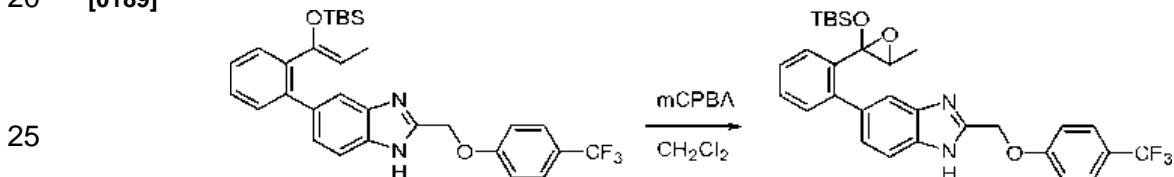


10 C. 5-{2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-propenil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

[0188] A una solución de 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona (0,073 g, 0,172 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) a 0 °C se añadió tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBSOTf) (0,109 g, 0,413 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,516 mmol). Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,065 g, 86%).

C. 5-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-oxiranil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

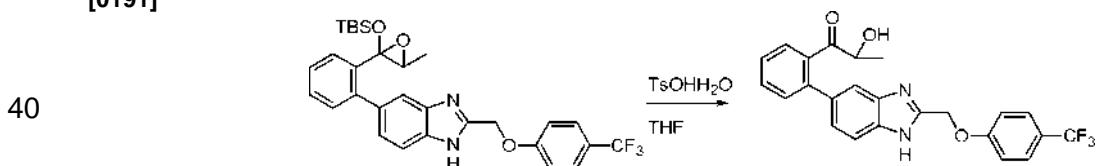
20 [0189]



[0190] A una solución de 5-{2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-propenil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola (0,052 g, 0,0965 mmol) (0,052 g, 0,0965 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido cloroperoxibenzólico (77% máximo, 0,035 g, 0,154 mmol). Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,050 g, 94%).

35 D. 2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona

[0191]



[0192] Una mezcla de 5-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-oxiranil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (0,040 g, 0,0721 mmol), y monohidrato de ácido toluenosulfónico (0,016 g, 0,0865 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:2) para permitir un compuesto base tipo aceite marrón (0,028 g, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm): 7,66-7,56 (m, 4H), 7,53-7,45 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 3H), 5,43 (s, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 1,3 (d, 3H,  $J=7,2\text{Hz}$ ). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 482,4 ( $M + \text{MeCN} + \text{H}$ ), Se halló 482,3.

[0193] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo Comparativo 10, el Compuesto 147 se preparó a partir del Compuesto 144 (Ejemplo 8).

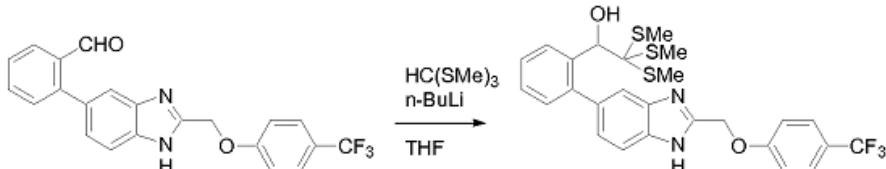
	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
147	2-hidroxi-2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ona $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm): 7,64-7,62 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H, $J=6,4\text{Hz}$ , $1,6\text{Hz}$ ), 7,24 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$ ). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : 455,5 ( $M + \text{H}$ ), Se halló 455,3.	

60 Ejemplo Comparativo 11

N,N-dimetil-2-hidroxi-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida (Cpd 148)

65 A. 2,2,2-tris-metilsulfanil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol

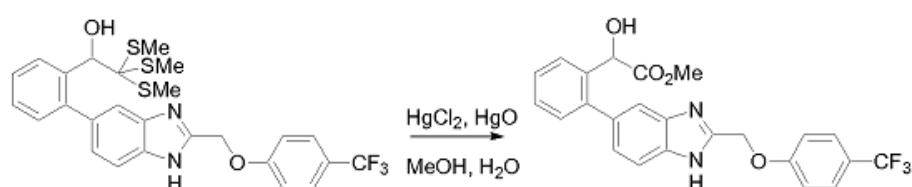
[0194]



10 [0195] A una solución de tris(metiltiilo)metano (0,640 g, 4,15 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C se añadió n-butillitio (1,6 mL, 4,15 mmol). Luego de agitar durante 30 minutos, 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-benzaldehido (0,274 g, 0,691 mmol, Ejemplo 9, Paso A) en THF (2 mL) se añadió cuidadosamente a la mezcla a -78°C. Después de 20 minutos, la reacción se aplacó mediante la adición de metanol. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,836 g, 94%).

15 B. hidroxi-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-ácido acético metil éster

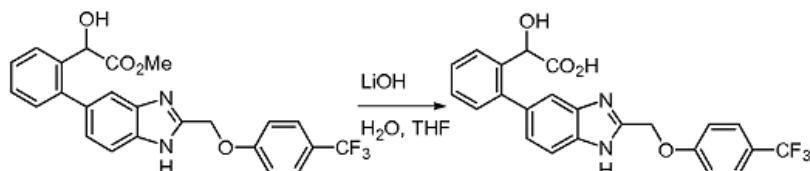
[0196]



30 [0197] A una solución de 2,2,2-tris-metilsulfanil-1-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-etanol (0,482 g, 0,875 mmol) en un solvente mezclado (16 mL, MeOH : H<sub>2</sub>O = 9:1) a temperatura ambiente se agregó cloruro de mercurio (0,855 g, 3,15 mmol) y óxido de mercurio (0,303 g, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. Se quitó el sólido de la filtración y el filtrado recogido se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco (0,312 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,7,41-7,36 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,49 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 3,62 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 457,4 (M + H), Se halló 457,3.

35 C. hidroxi-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-ácido acético

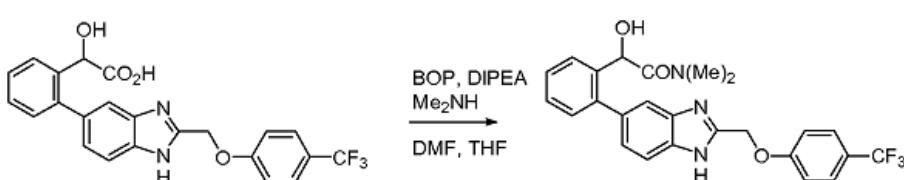
[0198]



50 [0199] A una solución de hidroxi-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-ácido acético metil éster (0,312 g, 0,684 mmol) en solvente mezclado (14 mL, MeOH : H<sub>2</sub>O = 3:1) a temperatura ambiente, se agregó hidróxido de litio (LiOH) (0,098 g, 4,10 mmol). Luego de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con 3N HCl acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para permitir un compuesto base en forma de sólido blanco (98%).

D. N,N-dimetil-2-hidroxi-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida (Cpd 148)

[0200]



65 [0201] A una solución de hidroxi-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-ácido acético (0,030 g, 0,0678 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó (benzotriazol-1-iloxy)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro-fosfato (BOP) (0,033 g, 0,0745 mmol), diisopropiletilamina (DIPEA) (0,05 mL, 0,272 mmol) y dimetilamina (0,05 mL, 0,102 mmol,

2,0M solución en THF). Después de agitar durante 12 horas, el producto bruto fue purificado mediante cromatografía (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH, 5:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco (0,028 g, 83%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,71-7,67 (m, 2H), 7,63 (d, 2H,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 7,41-7,37 (m, 5H), 7,25 (d, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 5,46 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ : 470,5 ( $M + H$ ), Se halló 470,3.

**[0202]** Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo Comparativo 11, el Compuesto Comparativo 149 se preparó a partir de N,O-dimetil hidroxilamina hidrocloruro.

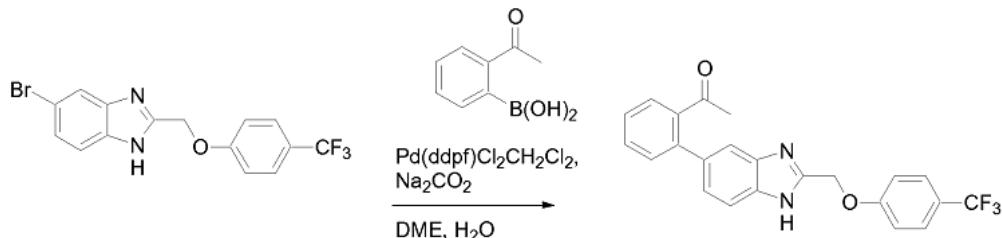
	<b>Cpd</b>	<b>Nombre y Datos</b>
10	146	2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-(2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil)-acetamida $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm): 7,70-7,64 (m, 4H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,44 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 486,5 ( $M + H$ ), Se halló 486,3.

#### Ejemplo Comparativo12

2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona (Cpd 151 )

20 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol (Cpd 150)

A. 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona



35 **[0204]** Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (0,450 g, 1,21 mmol), ácido 2-acetilfenilborónico (0,298 g, 1,82 mmol), carbonato de sodio (0,771 g, 7,26 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,079 g, 0,121 mmol) en DME (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2,5 mL) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,433 g, 87%).

40 B. 5- {2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-vinil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

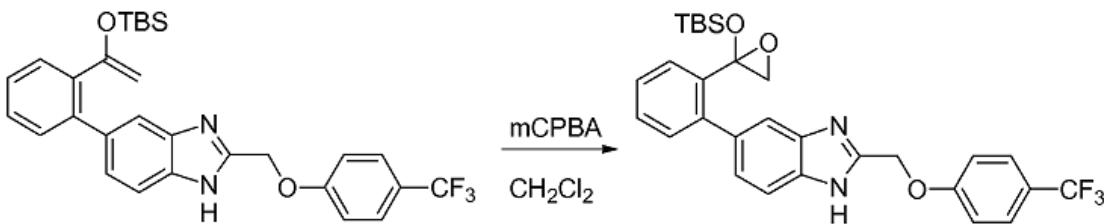
#### [0205]



55 **[0206]** A una solución de 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona (0,215 g, 0,524 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) a 0 °C se añadió tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBSOTf) (0,304 g, 1,15 mmol) y trietilamina (0,29 mL, 2,10 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,242 g, 88%).

60 C. 5- {2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-oxiranil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola

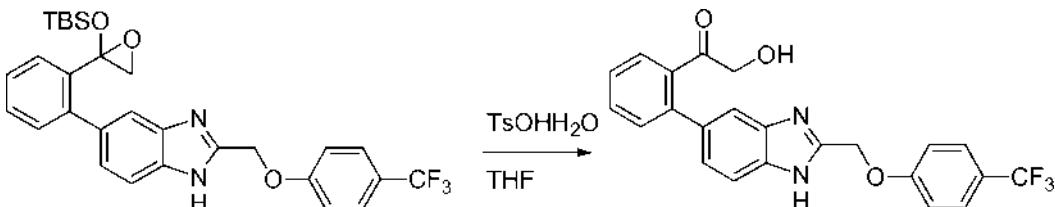
[0207]



[0208] A una solución de 5-{2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-vinil]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola (0,126 g, 0,240 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido cloroperoxibenzóico (77% máximo, 0,161 g, 0,720 mmol). Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un compuesto base tipo aceite incoloro (0,115 g, 94%).

D. 2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona (Cpd 151)

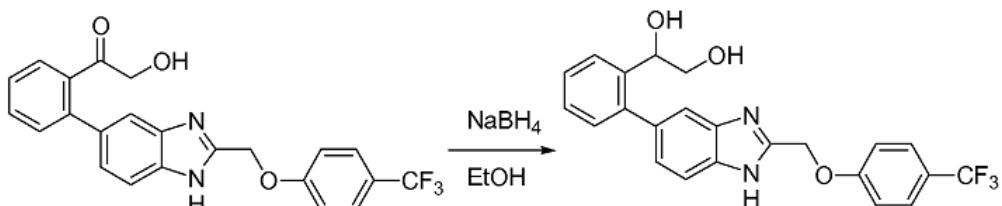
[0209]



[0210] Una mezcla de 5-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-oxirani]-fenil}-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola (0,072 g, 0,134 mmol) y monohidrato de ácido toluenosulfónico (0,031 g, 0,161 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:2) para permitir un compuesto base tipo aceite marrón (0,053 g, 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,64 (d, 2H, J=9,2Hz), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,06 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 427,4 (M + H), Se halló 427,0.

E. 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etano-1,2-diol (Cpd 150)

[0211]



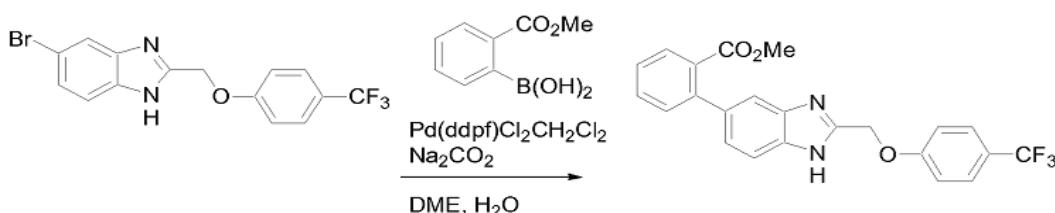
[0212] Una solución de 2-hidroxi-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanona (0,082 g, 0,192 mmol) en etanol (6 mL) se añadió borohidruro de sodio (0,029 g, 0,769 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se apagó con agua. Se agregó EtOAc para diluir y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH, 10:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo pálido (0,075 g, 91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 7,64-7,61 (m, 4H), 7,40 (dt, 1H, J=8,4Hz, J=1,6Hz), 7,32 (dt, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,26-7,23 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 4,86 (dd, 1H, J=6,8Hz, J=1,2Hz), 3,58-3,55 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 429,4 (M + H), Se halló 429,1.

#### Ejemplo Comparativo 13

60 N-(2-hidroxi-etil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida (Cpd 152)

A. 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzólico metil éster

[0213]

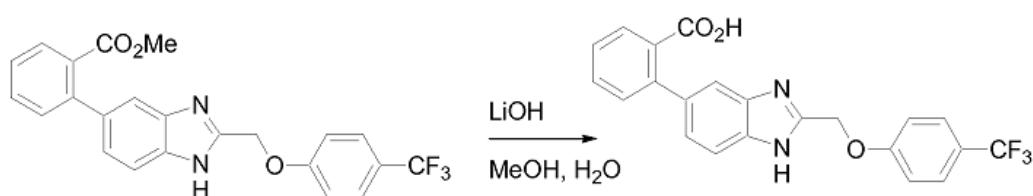


10 [0214] Una mezcla de 5-bromo-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazola (0,500 g, 1,35 mmol), (2-metoxicarbonilfenil)ácido borónico (0,290 g, 1,62 mmol), carbonato de sodio (0,857 g, 8,10 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,088 g, 0,135 mmol) en DME (10 mL) y H<sub>2</sub>O (2,5 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,494 g, 86%).

15

B. 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzimidazol-5-il]-ácido benzóico

[0215]

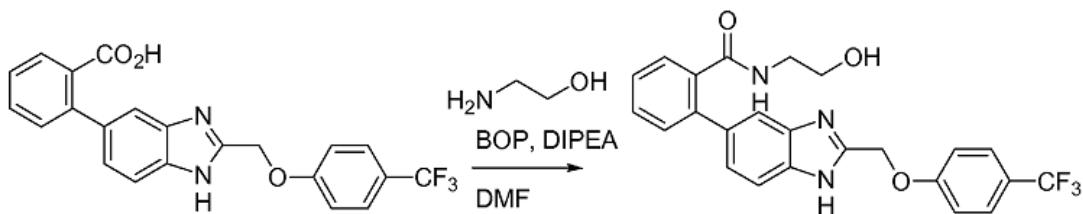


30 [0216] A una solución de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil-ácido metil éster (0,494 g, 1,16 mmol) en solvente mezclado (30 mL, MeOH: H<sub>2</sub>O = 3:1) se agregó hidróxido de litio (0,166 g, 6,95 mmol). Luego de agitar durante 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con 3N HCl acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para permitir un compuesto base en forma de sólido blanco (0,435 g, 91%).

35

C. N-(2-hidroxi-etil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-benzamida

[0217]



50 [0218] Una mezcla de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-ácido benzóico (0,050 g, 0,121 mmol), BOP (0,059 g, 0,133 mmol), DIPEA (0,07 mL, 0,363 mmol) y etanolamina (0,011 g, 0,182 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó a temperatura ambiente durante 12 horas. El producto bruto fue purificado mediante cromatografía (sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH, 5:1) para permitir un compuesto base tipo aceite marrón (0,043 g, 78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ(ppm): 7,64-7,59 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,41 (td, 1H, J=8,2Hz, J=1,6Hz), 7,35 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,0Hz), 5,42 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 3,91 (t, 2H, J=6,0Hz), 3,24 (t, 2H, J=6,2Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 456,4 (M + H), Se halló 456,2.

55 [0219] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo Comparativo 13, los Compuestos 153 y 155 se prepararon a partir de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, di-1-amino-2-propanol y 2-(metilamino)etanol (Procedimiento C).

60

65

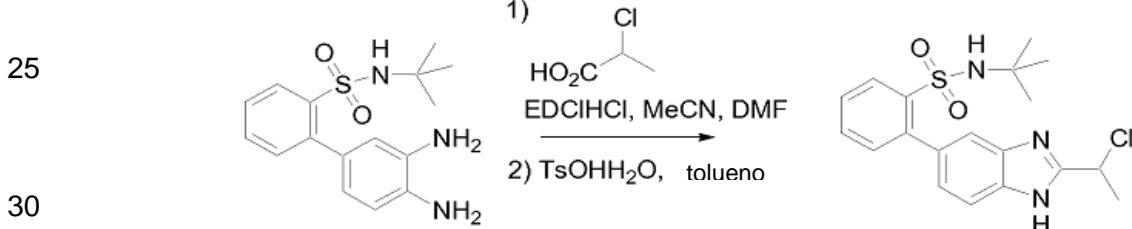
Cpd	Nombre y Datos
153	N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,63-7,60 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 5H), 7,34 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,42 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 0,88 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 484,5 (M + H), Se halló 484,3.
154	N-(2-hidroxi-propil)-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,63-7,61 (m, 3H), 7,53-7,39 (m, 5H), 7,35 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,6Hz), 7,23 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,42 (s, 2H), 3,60 (hex, 1H, J=2,4Hz), 3,16 (dd, 1H, J=13,2Hz, J=6,4Hz), 3,03 (dd, 1H, J=13,2Hz, J=6,0Hz), 0,79 (d, 3H, J=6,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 471,5 (M + 2H), Se halló 471,3.
155	N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzamida <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) f (ppm): 7,64-7,62 (m, 3H), 7,54-7,36 (m, 6H), 7,24 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,43 (s, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 470,5 (M + H), Se halló 470,3.

Ejemplo 14

2-{2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-ethyl]-1 H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida (Cpd 156)

A. N-tert-butil-2-[2-(1-cloro-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

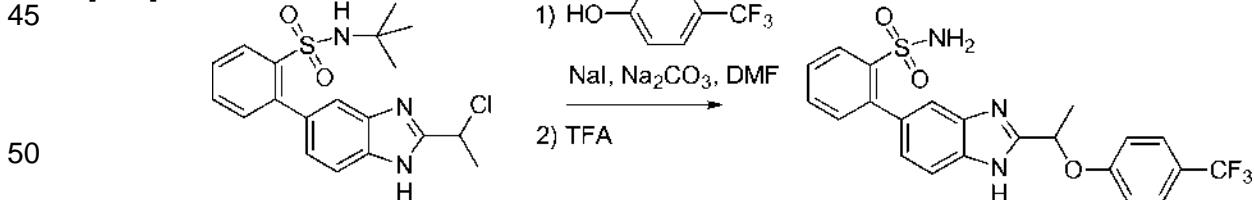
## [0220]



[0221] Una mezcla de 3',4'-diamino-bifenil-ácido 2-sulfónico tert-butilamido (0,250 g, 0,783 mmol, Ejemplo 1 Paso C) y N-ethyl-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloruro (0,120 g, 0,602 mmol) en MeCN (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de ácido 2-cloropropiónico (0,064 g, 0,602 mmol) en DMF (1 mL) y se agitó la reacción durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 2:1) para permitir un producto tipo aceite amarillo (0,170 g, 53%). Luego se disolvió en tolueno (4 mL), al que se le añadió monohidrato de ácido toluenosulfónico (0,118 g, 0,0622 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. El solvente se evaporó para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (0,150 g, 92%).

B. 2-{2-[1 -(4-trifluorometil-fenoxy)-ethyl]-1 H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida

## [0222]



[0223] Una mezcla de N-tert-butil-2-[2-(1-cloro-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (0,042 g, 0,107 mmol), 4-trifluorometil-fenol (0,069 g, 0,428 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,045 g, 0,428 mmol) y NaI (0,064 g, 0,428 mmol) en DMF a temperatura ambiente (2 mL) se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir el producto protegido. Este material se disolvió en 1,2-diclorometano (1 mL) y TFA (1 mL), se calentó a 60 °C durante 2 horas y luego se enfrió. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 2:1) para permitir un compuesto base tipo aceite de color amarillo pálido (0,033 g, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) f (ppm): 8,14 (dd, 1H, J=8,0Hz, J=1,2Hz), 7,70 (dd, 1H, J=1,6Hz, J=0,8Hz), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,55 (td, 1H, J=8,6Hz, J=1,6Hz), 7,39 (td, 2H, J=9,0Hz, J=1,6Hz), 7,20 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,91 (q, 1H), 1,87 (d, 3H, J=6,8Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 503,5 (M + MeCN + H), Se halló 503,2.

[0224] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 14, el Compuesto 157 se preparó a partir de ácido 2-clorobutírico.

**Cpd****Nombre y Datos****157**

2-[2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-propil]-1 H-benzoimidazol-5-il] -bencenosulfonamida

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,11 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,66- 7,50 (m, 6H), 7,37 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,2Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,8Hz), 5,54 (t, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J=7,4Hz). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 517,5 (M + MeCN + H), Se halló 517,2.

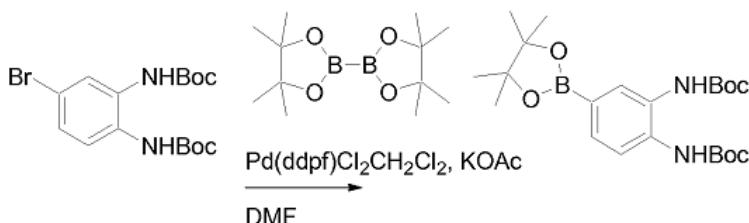
Ejemplo Comparativo 1510 5-(2-trifluorometanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola (Cpd **158**)

A. [2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-fenil]-ácido carbámico tert-butil éster

**[0225]**

15

20



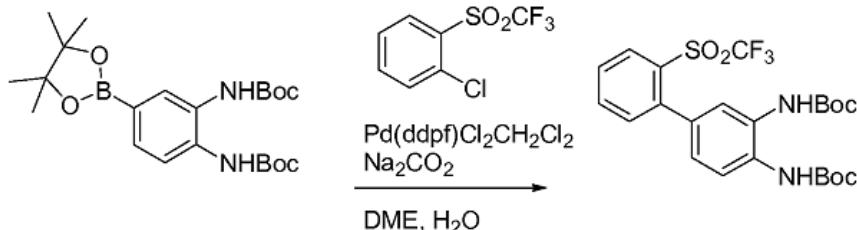
25 **[0226]** Una mezcla de (4-bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-fenil)-ácido carbámico tert-butil éster (2,00 g, 8,73 mmol), dicloro[1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano aducto (0,71 g, 0,873 mmol), acetato de potasio (1,71 g, 17,5 mmol) y bis(pinacolato)diborón (3,33 g, 13,1 mmol) en DMF (12 mL) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró luego, JO WBDVP el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc: 2:1) para permitir un compuesto base de tipo sólido blancuzco (1,88 g, 84%).

30 B. (4-tert-butoxicarbonilamino-2'-trifluorometanosulfonil-bifenil-3-il)-ácido carbámico tert-butil éster

**[0227]**

35

40



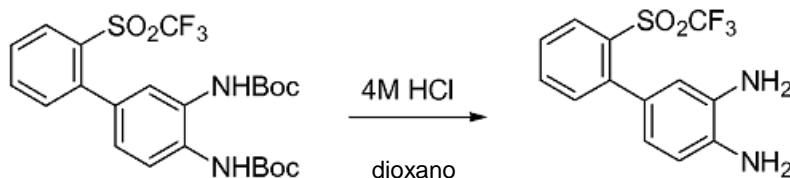
45 **[0228]** Una mezcla de [2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido carbámico tert-butil éster (0,213 g, 0,490 mmol), 1-cloro-2-trifluorometanosulfonil-benceno (0,100 g, 0,409 mmol), carbonato de sodio (0,260 g, 2,45 mmol) y 1,1'-(bis(di-tert-butylfosfino)ferroceno)-paladio diclorido (0,027 g, 0,0409 mmol) en DME (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo aceite de color amarillo (0,158 g, 75%).

50 C. 2'-trifluoromethanesulfonil-bifenil-3,4-diamina

**[0229]**

55

60



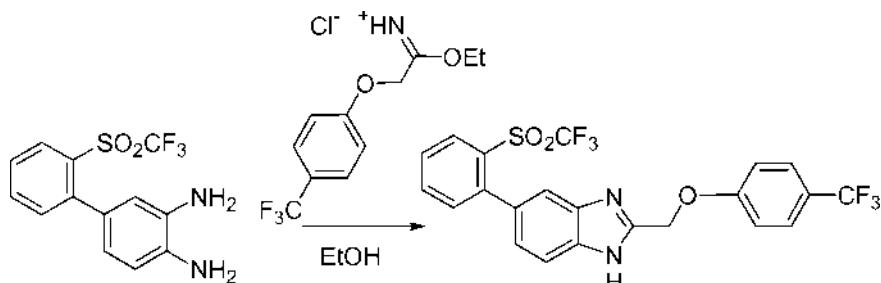
65

**[0230]** Una solución de (4-tert-butoxicarbonilamino-2'-trifluorometanosulfonil-bifenil-3-il)-ácido carbámico tert-butil éster (0,072 g, 0,00270 mol) en una solución de 4M HCl en dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y agua (pH = 7). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró JO WBDVP para proporcionar el compuesto base en forma de aceite amarillo (0,043 g, 98%).

D. 5-(2-trifluorometanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola

**[0231]**

5



15

**[0232]** Una mezcla de 2'-trifluorometanosulfonil-bifenil-3,4-diamina (0,042 g, 0,133 mmol) y 2-(4-trifluorometil-fenoxi)-ácido acetimídico etil éster hidroclorídrico (0,045 g, 0,159 mol) en EtOH (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró para proporcionar un residuo que fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:2) para permitir un producto tipo aceite marrón (0,065 g, 98%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm): 8,25 (d, 1H,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,92 (td, 1H,  $J=8,4\text{Hz}, J=1,6\text{Hz}$ ), 7,77 (td, 1H,  $J=8,4\text{Hz}, J=1,2\text{Hz}$ ), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 4H), 7,14 (d, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 5,45 (s, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 501,4 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 501,2.

20

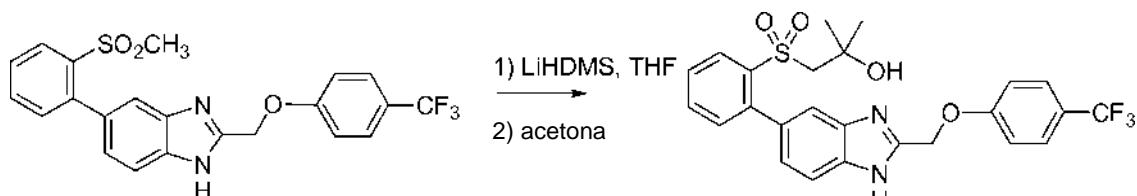
Ejemplo 16

25

2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol (Cpd 159)

**[0233]**

30



35

**[0234]** A una solución de 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola (0,030 g, 0,0671 mmol) en THF (3 mL) a -78°C se añadió litio bis(trimetilsilil)amido (0,20 mL, 0,201 mmol, 1,0 M solución en THF) a -78 °C. Despues de agitar durante 30 minutos, se añadió (0,2 mL). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos y luego se añadió MeOH para calmar la reacción. La evaporación de solvente produjo un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:2) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco (0,030 g, 88%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm): 8,19 (dd, 1H,  $J=8,0\text{Hz}, J=1,2\text{Hz}$ ), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 4H), 7,46(dd, 1H,  $J=8,0\text{Hz}, J=1,2\text{Hz}$ ), 7,34 (d, 1H,  $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,25 (d, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 5,46 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,08 (s, 6H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 505,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 505,3.

40

**[0235]** Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 16, el Compuesto 160 se preparó a partir de acetaldehído en reemplazo de la acetona.

45

Cpd	Nombre y Datos
160	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ (ppm): 8,18 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}, J=1,2\text{Hz}$ ), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 4H), 7,47 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}, J=1,2\text{Hz}$ ), 7,34 (dd, 1H, $J=8,0\text{Hz}, J=1,6\text{Hz}$ ), 7,25 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$ ), 5,46 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H, $J=14,4\text{Hz}, J=7,2\text{Hz}$ ), 2,73 (dd, 1H, $J=14,4\text{Hz}, J=4,4\text{Hz}$ ), 0,97 (d, 3H, $J=6,4\text{Hz}$ ). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 491,5,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 491,2.

Ejemplo 17

55

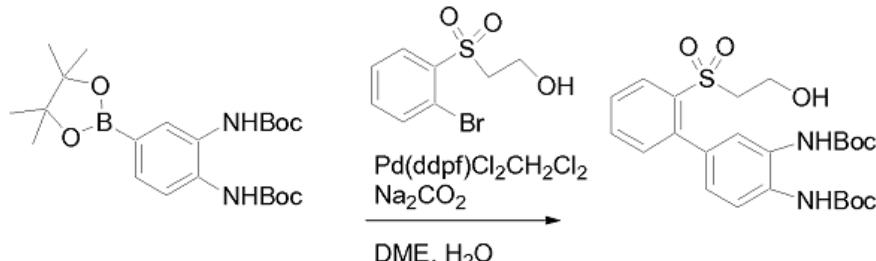
2-{2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol (Cpd 161)

A. [4-tert-butoxicarbonilamino-2'-(2-hidroxi-etanosulfonil)-bifenil-3-il]-ácido carbámico tert-butil éster

60

65

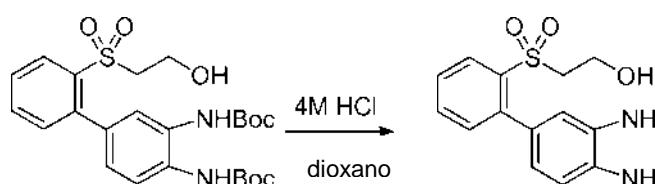
[0236]



[0237] Una mezcla de [2-tert-butoxicarbonilamino-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido carbámico tert-butil éster (0,300 g, 0,691 mmol, Ejemplo Comparativo 15, Paso A), 2-bromofenilsulfoniletol (0,153 g, 0,576 mmol), carbonato de sodio (0,439 g, 4,15 mmol) y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,153 g, 0,0576 mmol) en DME (6 mL) y H<sub>2</sub>O (1,5 mL) se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un producto de tipo aceite amarillo (0,233 g, 82%).

20 B. 2-(3',4'-diamino-bifenil-2-sulfonil)-etanol

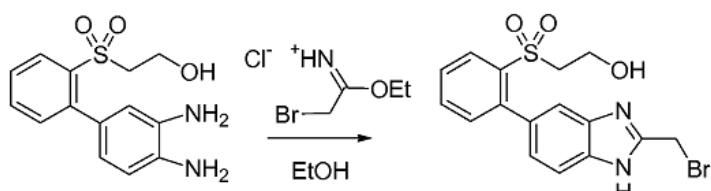
[0238]



30 [0239] [4-tert-butoxicarbonilamino-2'-(2-hidroxi-etanosulfonil)-bifenil-3-il]-ácido carbámico tert-butil éster (0,233 g, 0,00270 mol) en una solución de 4M HCl en dioxano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y agua (pH = 7). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró JO WBDVP para proporcionar el compuesto base en forma de aceite amarillo (0,136 g, 98%).

35 C. 2-[2-(2-bromometil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfoniil]-etanol

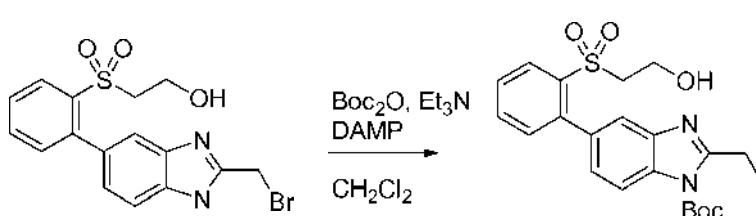
[0240]



45 [0241] Una mezcla de 2-(3',4'-diamino-bifenil-2-sulfonil)-etanol (0,140 g, 0,479 mol) y sal ácido 2-bromoacetimídico etil éster hidroclorídrico (0,116 g, 0,575 mol) en etanol anhidro (100%, 6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión y se extrajo con etil acetato y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró JO WBDVP para proporcionar 2-bromometil- 5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola en forma de aceite amarillo (0,178 g, 94%).

50 D. 2-bromometil-5-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-benzoimidazola-1-ácido carboxílico tert-butil éster

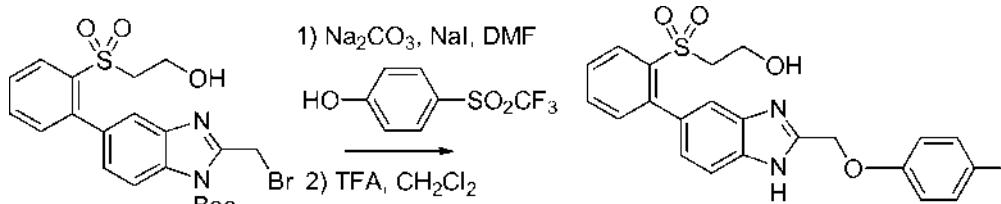
[0242]



60 [0243] Una mezcla de 2-[2-(2-bromometil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfoniil]-etanol (0,124 g, 0,314 mmol), Boc<sub>2</sub>O (0,151 g, 0,690 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,131 mL, 0,942 mmol) y DMAP (0,004 g, 0,0314 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc: hexanos, 1:2) para permitir un compuesto base tipo aceite de color amarillo (0,123 g, 79%).

E. 2-{2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol

[0244]



[0245] Una mezcla de 2-bromometil-5-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-fenil]-benzoimidazola-1 -ácido carboxílico tert-butil éster (0,030 g, 0,0606 mmol), 4-trifluorometanosulfonil-fenol (0,027 g, 0,121 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,026 g, 0,242 mmol) y  $\text{NaI}$  (0,036 g, 0,242 mmol) en DMF (1 mL) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió el residuo obtenido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), a continuación se agregó TFA (0,3 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{MeOH}$ , 5:1) para permitir un compuesto base tipo sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm): 8,17 (dd, 1H,  $J=8,0\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 8,03 (d, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ), 7,76-7,62 (m, 4H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,35 (d, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 5,57 (s, 2H), 3,63 (t, 2H,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 2,91 (t, 2H,  $J=6,6\text{Hz}$ ). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ : 582,5 ( $M + \text{MeCN} + \text{H}$ ), Se halló 582,2.

[0246] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, el Compuesto 162 se preparó a partir de 4-metanosulfonil-fenol (Procedimiento E).

Cpd

Nombre y Datos

162

2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol

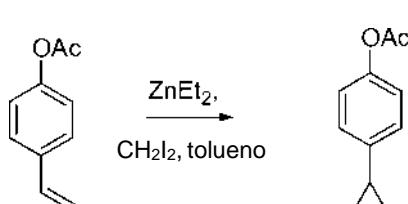
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ (ppm): 8,17 (dd, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,93 (td, 2H,  $J=8,8\text{Hz}$ ,  $J=2,6\text{Hz}$ ), 7,76-7,62 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H,  $J=7,6\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,35-7,30 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 3,62 (t, 2H,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 3,9 (s, 3H), 2,91 (t, 2H,  $J=6,2\text{Hz}$ ). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ : 528,6 ( $M + \text{MeCN} + \text{H}$ ), Se halló 528,2.

#### Ejemplo 18

2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida (Cpd 163)

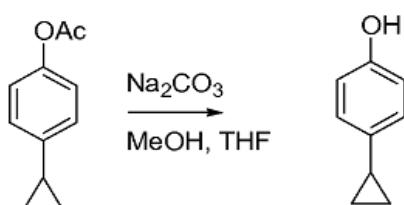
A. ácido acético 4-ciclopropil-fenil éster

[0247]



B. 4-ciclopropil-fenol

[0249]



[0250] A una solución de dietilzinc (200mL, 0,220 mol, 1,1 M en tolueno) en tolueno (270 mL) se añadió 4-acetoxiestireno (16,8 mL, 0,110 mol) y posteriormente diiodometano (23,0 mL, 0,286 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se calentó a refluo por 12 horas. La reacción se apagó con 2N HCl acuoso. La capa orgánica fue apartada y se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para permitir un compuesto base en forma de sólido aceite marrón (16,1 g, 83%).

C. (4-ciclopropil-fenoxy)-ácido acético metil éster

[0251]

5

10

15

20

[0253]

25

30

35

40

[0255]

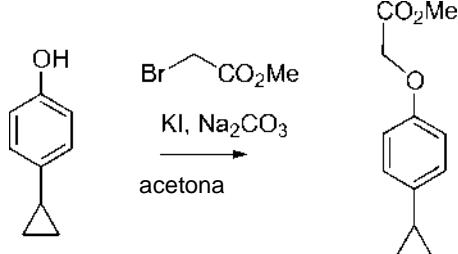
45

50

55

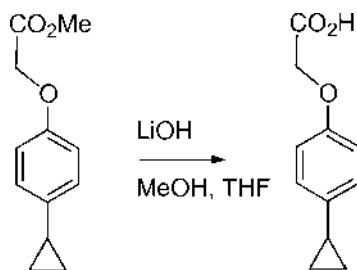
60

65



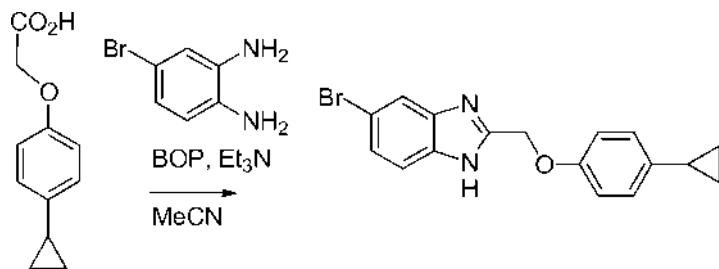
[0252] A una solución de 4-ciclopropil-fenol (1,00 g, 7,46 mmol) en acetona (20 mL) se añadió yoduro de potasio (2,47 g, 16,4 mmol), carbonato de sodio (2,34 g, 16,4 mmol) y bromoacetato de metilo (0,63 g, 6,78 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas. Luego de terminar con el filtrado del sólido, se concentró el filtrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc = 4:1) para permitir un compuesto base tipo aceite amarillo (1,29 g, 84%).

D. (4-ciclopropil-fenoxy)-ácido acético



[0254] A una solución de (4-ciclopropil-fenoxy)-ácido acético metil éster (1,29 g, 6,27 mmol) en solvente mezclado (10 mL, MeOH: THF = 1:1) se añadió solución 1N de hidróxido de litio (5mL). Luego de agitar durante 6 horas, la mezcla de reacción se acidificó con 2N HCl y posteriormente se extrajo mediante EtOAc. La capa orgánica apartada y se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para permitir un compuesto base en forma de sólido aceite amarillo (1,18 g, 98%).

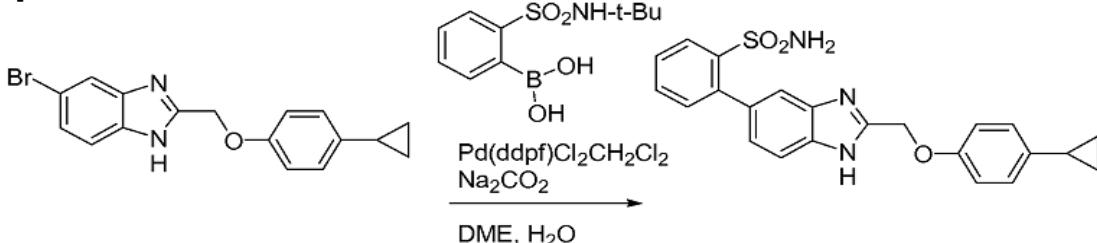
D. 5-bromo-2-(4-ciclopropil-fenoxyimetil)-1 H-benzoimidazola



[0256] A una solución de 4-bromo-benceno-1,2-diamina (0,759 g, 4,06 mmol), BOP (1,381 g, 3,12 mmol) y trietilamina (0,44 mL, 3,12 mmol) en acetonitrilo (18 mL) se añadió, gota por gota durante más de 2 horas, una solución de 4-ciclopropil-fenoxy)-ácido acético (0,600 g, 3,12 mmol) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y luego se calentó a 80 °C durante otras 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir un compuesto base tipo sólido amarillo (0,825 g, 77%).

E. 2-[2-(4-ciclopropil-fenoxyimetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida

[0257]



[0258] Una mezcla de (5-bromo-2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazola (0,030 g, 0,0874 mmol), 2-(tert-butilamino)ácido sulfonilfenilborónico (0,029 g, 0,114 mmol), carbonato de sodio (0,079 g, 0,524 mmol), y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio diclorido (0,006 g, 0,00874 mmol) en DME (2 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 mL) se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, el cual fue purificado mediante chromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1:1) para permitir el producto. Luego se disolvió en ácido trifluoroacético (3 mL) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo fue purificado mediante chromatografía (sílice, hexanos: EtOAc, 1: 2) para permitir un compuesto base tipo sólido castaño claro.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f(ppm): 8,14 (dd, 1H,  $J=8,0\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, 1H,  $J=9,2\text{Hz}$ ), 7,65 (td, 1H,  $J=8,2\text{Hz}$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,50 (td, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,51 (dd, 1H,  $J=8,8\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,41 (dd, 1H,  $J=6,0\text{Hz}$ ,  $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,08-6,99 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 0,92-0,90 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 420,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 420,4.

[0259] Utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 18 y reactivos, materiales de partida y condiciones conocidas por aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos representativos de la presente invención:

	Cpd	Nombre y Datos
30	164	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f (ppm): 7,81 (dd, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,54 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,43 (s, 1H), 7,34 (td, 1H, $J=8,6\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,20 (td, 1H, $J=8,2\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,15 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,05 (dd, 1H, $J=7,2\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,03-6,95 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 0,90-0,87 (m, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ : 399,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 399,5.
35	165	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f (ppm): 8,05 (dd, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,55 (td, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,40 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,30 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,02-6,94 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 433,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 434,4.
40	166	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f (ppm): 8,07 (dd, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,65 (td, 1H, $J=8,8\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H, $J=7,2\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,25 (dd, 1H, $J=8,8\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,03-6,94 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,87-1,82 (m, 1H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 448,6 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 448,5.
45	167	2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzimidazola $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f (ppm): 8,18 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,72 (td, 1H, $J=8,2\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ , $J=1,2\text{Hz}$ ), 7,32 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ , $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,03-6,95 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,88-1,81 (m, 1H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 419,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 419,4.
50	168	N-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzimidazol-5-il]-fenil]-metanosulfonamida $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) f (ppm): 7,67-7,63 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H). Espectro de Masa (LCMS, ESI pos.) Calcd. Para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 433,5 ( $\text{M} + \text{H}$ ), Se halló 434,4.

## 55 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 1*Ensayo de unión Humano TRPV1 (hTRPV1)*

- 60 [0260] Los compuestos de la presente invención se analizaron por su capacidad de inhibir el enlace de  $[^3\text{H}]$  RTX a receptores hTRPV1 en un ensayo de enlace  $[^3\text{H}]$  como se describió anteriormente (Ver, Solicitud Internacional PCT WO02/33411A1 y Elfrida G.R. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300(1): 9-17).
- 65 [0261] Las células HEK293 se transfirieron con receptores vaniloideos hTRPV1 y se lavaron con Solución Salina balanceada de Hank, tampón de dissociación celular (Sigma) y luego se centrifugó a 1000 x g por 5 minutos. Se

homogenizaron los sedimentos celulares en un tampón HEPES de 20 mM frío (ph = 7,4), el cual contenía 5,8 mM NACl, 320 mM de sacarosa, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,75 CaCl<sub>2</sub> y 5 mM KCl, que luego se centrifugó a 1000 x g durante 15 minutos. Las membranas granuladas se almacenaron en un congelador a -80°C.

- 5 [0262] Se incubaron aproximadamente 120 µg proteínas/ mL de membranas con la concentración señalada de [<sup>3</sup>H]-RTX en 0,5 mL de tampón HEPES (ph 7,4) que contenía 0,25 mg/mL de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos a 37 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 4°C y 0,1 mg de ácido c<sub>1</sub>-glicoprotéico se añadió a cada muestra, que luego se incubó a 4°C por 4 minutos. Las muestras se centrifugaron a 18.500 x g durante 15 minutos. Se cortó la punta del tubo de la microcentrífuga que contenía los gránulos. La radiactividad ligada se midió a través de conteo por centelleo. La fijación inespecífica se midió en relación a la presencia de 200 mM de RTX sin etiquetar.

- 10 [0263] Por otro lado, se empleó un ensayo de fijación utilizando tejido de ratas. Se homogenizó la médula espinal de una rata en dos ocasiones con un transmisor Polytron y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos en un tampón HEPES de 20 mM (ph = 7,4), el cual contenía 5,8 mM NACl, 320 mM de sacarosa, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,75 CaCl<sub>2</sub> y 5 mM KCl. Se conservó el sobrenadante en un tubo y se agregaron 10ml de tampón de ensayo dentro del tubo. El gránulo y el tampón se mezclaron con un Polytron. El ensayo contenía 120 µg/mL de membrana de proteína y 0,3-0,6 nM [<sup>3</sup>H]-RTX (Perkin-Elmer, Boston) en un volumen total de tampón HEPES de 0,5 mL. Se continuó con la incubación durante 60 minutos a 37 °C, se enfriaron las muestras en hielo y se añadieron 0,1 mg de ácido c<sub>1</sub>-glicoprotéico dentro de las muestras. Luego de centrifugar a 18.500 x g durante 15 minutos, el sobrenadante fue aspirado y las salientes de los tubos cortadas y colocadas dentro de frascos de 6 mL.

- 15 [0264] Se calcularon los datos en función de la ecuación: % de inhibición = 100% x [(total fijación-fijación)/(total fijación-fijación no específica)]. Se calcularon los valores K<sub>i</sub> utilizando un programa Prism.

- 20 [0265] Se analizó el Compuesto 1 y se halló que proporcionaba un valor K<sub>i</sub> de 2,7 nM.

#### Ejemplo 2

- 25 30 *Ensayo funcional Humano TRPV1 (hTRPV1)*

- 30 [0266] La actividad funcional de los compuestos analizados se determinó midiendo sus cambios en la concentración intracelular de calcio por medio de un tinte fluorescente sensible Ca<sup>++</sup>- y tecnología FLIPR™. Los incrementos en la concentración Ca<sup>++</sup> se detectaron fácilmente previo al reto con capsaicina.

- 35 [0267] Las células HEK293 que expresaban hTRPV1 se cultivaron en platos de poli-D-lisina bien recubiertos con paredes negras (BD 354663) y 1 día después se cargaron con Tinte de Calcio 3 durante 35 minutos a 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> y después durante 25 minutos a temperatura ambiente, donde fueron posteriormente analizadas por incrementos en los niveles Ca<sup>++</sup> intracelulares inducidos por agonista mediante tecnología FLIPR™. Las células se cuestionaron con compuestos de prueba (en concentraciones variadas) y se midió Ca<sup>++</sup> intracelular por 5 minutos previo a la adición de capsaicina para que todas las para que todos los pozos alcancen una concentración máxima de 0,030 µM obteniendo una respuesta máxima de 80%.

- 40 [0268] Los valores EC<sub>50</sub> o IC<sub>50</sub> se determinaron a partir de los estudios de concentración-respuesta, lo cuales se generaron utilizando el promedio de pozos cuadruplicados por cada punto de datos. Para aquellos compuestos analizados, los valores IC<sub>50</sub> y de porcentaje de inhibición se muestran en la Tabla 1. El símbolo "a" representa el porcentaje de inhibición obtenido a una concentración de prueba de 0,5 µM; el símbolo "b" representa el porcentaje de inhibición obtenido a una concentración de prueba de 0,2 µM; el símbolo "c" representa un valor de IC<sub>50</sub> (nM) derivado de una variedad de concentraciones de prueba. El término "NA" significa que el resultado no aplica para un compuesto en particular.

55

60

65

# ES 2 551 709 T3

Tabla 1

	Cpd	Datos	Cpd	Datos
5	<b>1</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 3	<b>85</b>	<sup>b</sup> 12
	<b>2</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 10	<b>86</b>	<sup>b</sup> 97; <sup>c</sup> 4.9
10	<b>3</b>	<sup>a</sup> 43	<b>87</b>	<sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 14
	<b>4</b>	<sup>a</sup> 67	<b>88</b>	<sup>b</sup> 36
	<b>5</b>	<sup>a</sup> 71	<b>89</b>	<sup>b</sup> 90; <sup>c</sup> 52
15	<b>6</b>	<sup>a</sup> 87; <sup>c</sup> 102	<b>90</b>	<sup>b</sup> 31
	<b>7</b>	<sup>c</sup> 13	<b>91</b>	<sup>b</sup> 99; <sup>c</sup> 21
	<b>8</b>	<sup>c</sup> 6.6	<b>92</b>	<sup>b</sup> 76; <sup>c</sup> 86
20	<b>9</b>	<sup>c</sup> 110	<b>93</b>	<sup>b</sup> 11
	<b>10</b>	<sup>c</sup> 120	<b>94</b>	<sup>b</sup> 1
	<b>11</b>	<sup>c</sup> 38	<b>95</b>	<sup>b</sup> 1
	<b>12</b>	<sup>c</sup> 18	<b>96</b>	<sup>b</sup> 6
25	<b>13</b>	<sup>c</sup> 61	<b>97</b>	<sup>b</sup> 42
	<b>14</b>	<sup>c</sup> 110	40281189	<b>98</b> <sup>a</sup> 94; <sup>c</sup> 2.1
	<b>15</b>	<sup>c</sup> 25	<b>99</b>	<sup>a</sup> 14
30	<b>16</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 10	<b>100</b>	<sup>a</sup> 13
	<b>17</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 1	<b>101</b>	<sup>a</sup> 94; <sup>c</sup> 10
	<b>18</b>	<sup>a</sup> 97; <sup>c</sup> 71	<b>102</b>	<sup>a</sup> 8
35	<b>19</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 8	<b>103</b>	<sup>a</sup> 7
	<b>20</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 20	<b>104</b>	<sup>a</sup> 8
	<b>21</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 14	<b>105</b>	<sup>a</sup> 7
40	<b>22</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 4	<b>106</b>	<sup>a</sup> 94; <sup>c</sup> 3
	<b>23</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 19	<b>107</b>	<sup>a</sup> 16
	<b>24</b>	<sup>a</sup> 92; <sup>c</sup> 156	<b>108</b>	<sup>a</sup> 10
45	<b>25</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 13	<b>109</b>	<sup>a</sup> 3
	<b>26</b>	<sup>a</sup> 87; <sup>c</sup> 177	<b>110</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 58
	<b>27</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 12	<b>111</b>	<sup>a</sup> 18
50	<b>28</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 8.9	<b>112</b>	<sup>a</sup> 1
	<b>29</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 22	<b>113</b>	<sup>a</sup> 42
	<b>30</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 13	<b>114</b>	<sup>a</sup> 6
55	<b>31</b>	<sup>a</sup> 97; <sup>c</sup> 10,6	<b>115</b>	<sup>a</sup> 14
	<b>32</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 6	<b>116</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 8,1
	<b>33</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 44	<b>117</b>	<sup>a</sup> 13

60

65

# ES 2 551 709 T3

	Cpd	Datos	Cpd	Datos
5	<b>34</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 13	<b>118</b>	<sup>a</sup> 2
	<b>35</b>	<sup>a</sup> 97; <sup>c</sup> 16	<b>119</b>	<sup>a</sup> 14
	<b>36</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 32	<b>120</b>	<sup>a</sup> 15
10	<b>37</b>	<sup>a</sup> 50	<b>121</b>	<sup>a</sup> 9
	<b>38</b>	<sup>a</sup> 13	<b>122</b>	<sup>a</sup> 21
	<b>39</b>	<sup>a</sup> 5	<b>123</b>	<sup>a</sup> 7
15	<b>40</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 8,6	<b>124</b>	<sup>a</sup> 12
	<b>41</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 4,9	<b>125</b>	<sup>a</sup> 11
	<b>42</b>	<sup>b</sup> 93; <sup>c</sup> 75	<b>126</b>	<sup>a</sup> 4
	<b>43</b>	<sup>b</sup> 87; <sup>c</sup> 123	<b>127</b>	<sup>a</sup> 85; <sup>c</sup> 24,3
20	<b>44</b>	<sup>b</sup> 12	<b>128</b>	<sup>a</sup> 13
	<b>45</b>	<sup>b</sup> 2	<b>129</b>	<sup>a</sup> 8
	<b>46</b>	<sup>b</sup> 5	<b>130</b>	<sup>a</sup> 11
25	<b>47</b>	<sup>b</sup> 46	<b>131</b>	<sup>a</sup> 5
	<b>48</b>	<sup>b</sup> 41	40323608	<b>132</b> <sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 85
	<b>49</b>	<sup>b</sup> 89; <sup>c</sup> 106		<b>133</b> <sup>a</sup> 92; <sup>c</sup> 105
30	<b>50</b>	<sup>b</sup> 81; <sup>c</sup> 91	<b>134</b>	<sup>a</sup> 98; <sup>c</sup> 16
	<b>51</b>	<sup>b</sup> 100; <sup>c</sup> 7,8	<b>135</b>	<sup>a</sup> 100; <sup>c</sup> 47
	<b>52</b>	<sup>b</sup> 99; <sup>c</sup> 35	40323634	<b>136</b> <sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 68
35	<b>53</b>	<sup>b</sup> 17	<b>137</b>	<sup>a</sup> 37
	<b>54</b>	<sup>b</sup> 4	<b>138</b>	<sup>a</sup> 18
40	<b>55</b>	<sup>b</sup> 20	40339312	<b>139</b> <sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 21
	<b>56</b>	<sup>b</sup> 31	<b>140</b>	<sup>a</sup> 101; <sup>c</sup> 17
	<b>57</b>	<sup>b</sup> 14	<b>141</b>	<sup>a</sup> 99; <sup>c</sup> 83
45	<b>58</b>	<sup>b</sup> 22	40451151	<b>142</b> <sup>b</sup> 97; c 8
	<b>59</b>	<sup>b</sup> 87; <sup>c</sup> 18	40572285	<b>143</b> <sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 13
	<b>60</b>	<sup>b</sup> 49		<b>144</b> <sup>b</sup> 82; <sup>c</sup> 114
50	<b>61</b>	<sup>b</sup> 77; <sup>c</sup> 66	<b>145</b>	<sup>b</sup> 12
	<b>62</b>	<sup>b</sup> 24	40572376	<b>146</b> <sup>b</sup> 72
	<b>63</b>	<sup>b</sup> 37		<b>147</b> <sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 7
55	<b>64</b>	<sup>b</sup> 58	40575457	<b>148</b> <sup>b</sup> 89; <sup>c</sup> 58
	<b>65</b>	<sup>b</sup> 91; <sup>c</sup> 58		<b>149</b> <sup>b</sup> 89; <sup>c</sup> 46
	<b>66</b>	<sup>b</sup> 85; <sup>c</sup> 81	40572233	<b>150</b> <sup>b</sup> 99; <sup>c</sup> 16
60	<b>67</b>	<sup>b</sup> 70	40572220	<b>151</b> <sup>b</sup> 33

	Cpd	Datos		Cpd	Datos
5	<b>68</b>	<sup>b</sup> 59	40575392	<b>152</b>	<sup>b</sup> 38
	<b>69</b>	<sup>b</sup> 21		<b>153</b>	<sup>b</sup> 31
	<b>70</b>	<sup>b</sup> 33		<b>154</b>	<sup>b</sup> 68
10	<b>71</b>	<sup>b</sup> 43		<b>155</b>	<sup>b</sup> 21
	<b>72</b>	<sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 30	40572311	<b>156</b>	<sup>b</sup> 76; <sup>c</sup> 78
	<b>73</b>	<sup>b</sup> 33		<b>157</b>	<sup>b</sup> 20
15	<b>74</b>	<sup>b</sup> 60	40575340	<b>158</b>	<sup>b</sup> 13
	<b>75</b>	<sup>b</sup> 93; <sup>c</sup> 68		<b>159</b>	<sup>b</sup> 90; <sup>c</sup> 22
	<b>76</b>	<sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 31		<b>160</b>	<sup>b</sup> 90; <sup>c</sup> 12,
20	<b>77</b>	<sup>b</sup> 100; <sup>c</sup> 3	40575483	<b>161</b>	<sup>b</sup> 63
	<b>78</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 3		<b>162</b>	<sup>b</sup> 4
	<b>79</b>	<sup>b</sup> 61		<b>163</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 3
25	<b>80</b>	<sup>b</sup> 99; <sup>c</sup> 14		<b>164</b>	<sup>b</sup> 97; <sup>c</sup> 25
	<b>81</b>	<sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 85		<b>165</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 6
	<b>82</b>	<sup>b</sup> 99; <sup>c</sup> 7		<b>166</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 7
30	<b>83</b>	<sup>b</sup> 51		<b>167</b>	<sup>b</sup> 98; <sup>c</sup> 7
	<b>84</b>	<sup>b</sup> 96; <sup>c</sup> 54		<b>168</b>	<sup>b</sup> 97; <sup>c</sup> 24

Ejemplo 3

35

*Modelos inducidos químicamente del dolor inflamatorio*

40

**[0269]** Los compuestos de la presente invención se probaron en modelos animales para inflamación y dolor inflamatorio. Para evaluar la capacidad de los compuestos de prueba para revertir hiperalgesia térmica, se obtuvieron las latencias de respuesta inicial en un estimulador de patas de calor radiante (RH) antes de aplicar una inyección intraplantar de 100 µL (1 µg/µL) CFA (1:1 CFA:salino) en ratas Sprague-Dawley machos. Sólo se tomaron en cuenta respuestas de retiro que correspondieron a movimientos veloces de las patas traseras (con o sin lamer la pata trasera). Los movimientos de patas asociados con la locomoción o un cambio en el peso no se consideraron como respuesta de retiro. Se utilizó una intensidad de estímulo que produjo latencias de retiro iniciales de 10 a 15 segundos y se impuso un umbral máximo de 20 segundos. La hipersensibilidad se evaluó 24 h después de CFA. Sólo se consideraron las ratas que mostraron al menos un 25% de reducción en la latencia de respuesta a partir de la base inicial (por ej., hiperalgesia) para estudios más profundos.

45

**[0270]** Continuando con la evaluación de latencia post-inflamógena, se les aplicó a las ratas vía oral (2,5 mL/kg) compuestos de prueba (10 mg/kg) o vehículos (20 % hidroxipropil beta ciclodextrano). Para establecer el tiempo de efecto máximo, se volvieron a determinar las latencias durante 30, 60, 100, 180 y 300 minutos luego de la administración del compuesto.

50

**[0271]** Los datos se presentan como el porcentaje máximo de reversión de hipersensibilidad obtenido durante 300 minutos de prueba, el cual se calculó para cada animal de acuerdo a la fórmula:

$$\% \text{ reversión} = 100\% \times (\text{respuesta a tratamiento} - \text{respuesta post-inflamógena}) / (\text{respuesta pre-inflamógena} - \text{respuesta post-inflamógena})$$

60

65

Tabla 2

	<u>Cpd</u>	<u>% Reversión</u>
5	1	85
	2	80
	16	70
	17	100
	18	100
	19	100
10	20	30
	21	22

[0272] Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos ofrecidos para el propósito de la ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones comunes tal y como se incluyan en el ámbito de los siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20

25

30

35

40

45

50

55

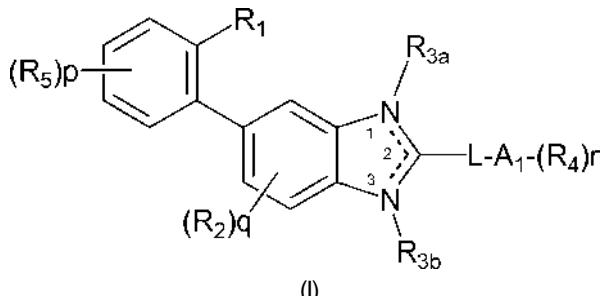
60

65

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de Fórmula (I):

5



10

15

y una forma, en donde:

se forma un doble enlace entre la posición 1 y 2 y se presenta R<sub>3b</sub>;

20

p es 0, 1 ó 2;

q es 0;

r es 1 ó 2;

L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente perfluorinada;

X e Y, cada uno es O o S;

25

A<sub>1</sub> se selecciona de un grupo consistente de indanil, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenil, fenil y naftil;

R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxicarbonil, C<sub>1-6</sub>alcoxi-amino carbonil-C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)<sub>1-2</sub>aminosulfonil,

en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

R<sub>3b</sub> se selecciona de un grupo consistente de hidrógeno y C<sub>1-4</sub>alquil;

30

R<sub>4</sub> es cada halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>3-8</sub>cicloalquil o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonil; y R<sub>5</sub> es halógeno.

2. El compuesto del reivindicación 1, en donde

35

p es 0;

r es 1;

L es -X-C<sub>1-3</sub>alquil- o -C<sub>1-3</sub>alquil-Y-;

A<sub>1</sub>, es fenil;

R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o (C<sub>1-4</sub>alquil)C<sub>1-2</sub>aminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

40

R<sub>4</sub> es halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi, haloC<sub>1-6</sub>alquiltio, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil o C<sub>3-8</sub>cicloalquil.

3. El compuesto del reivindicación 1, en donde P es 0;

45

r es 1;

L es -C<sub>1-3</sub>alquil-O-;

A<sub>1</sub> es fenil;

R<sub>1</sub> es C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, aminosulfonil o C<sub>1-4</sub>alquilmaminosulfonil, en la que cada instancia de alquilo es opcionalmente sustituida por un sustituyente del grupo hidroxi;

50

R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y

R<sub>4</sub> es haloC<sub>1-6</sub>alquil, haloC<sub>1-6</sub>alcoxi o haloC<sub>1-6</sub>alquilsulfonil.

4. El compuesto del reivindicación 1, en donde P es 0;

55

r es 1;

L es -CH<sub>3</sub>-O-;

A<sub>1</sub> es fenil;

R<sub>1</sub> es metil, isopropil, metilsulfonil, metilsulfonilamino, aminosulfonil o metilaminosulfonil, en la que isopropil es opcionalmente sustituido por un sustituyente del grupo hidroxi;

R<sub>3b</sub> es hidrógeno; y

R<sub>4</sub> es trifluorometil, trifluorometoxi o trifluoromethylsulfonil.

60

5. El compuesto del reivindicación 1, en donde R<sub>4</sub> es ciclopropil.

6. Un compuesto según el reivindicación 1, seleccionado de un grupo consistente de:

65

2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol 1-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(2-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5 il]-bencenosulfonamida,  
 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-(2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-ethoxy-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluoromethylsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-acetyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol,  
 2-[2-(4-isopropyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-(2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-isopropyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-tert-butyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 1-(4-[5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi]-fenil)-etanona,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-ethoxy-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,

	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	1-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola,
5	2-(2,4-dimetil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,
	2-(3,5-dimetil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, 2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-
	metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, 2-(3,5-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-
	benzoimidazola,
10	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-metoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,
	N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
15	5-o-tolil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,
	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
	N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,
	{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,
	1-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,
20	4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	1,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-trifluorometil-benziloxi)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
25	2-[2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
	2-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-etanol,
	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,
	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol,
	2,2-dimetil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol,
30	2-[2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-propil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
	1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,
	2-[2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-etanol,
35	2-[2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-etanol,
	2-[2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol,
	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
	2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, y
40	N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.

7. El compuesto del reivindicación 6, en el que dicho compuesto es seleccionado de un grupo consistente de

	2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
45	2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
50	2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(2,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3,4-difluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
55	2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,
	N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazol 1-5-il]-bencenosulfonamida,
60	2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
	2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,
	N-metil-2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5 il]-bencenosulfonamida,
	2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
	2-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
	2-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
	2-{2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,
65	2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,

2-(2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-etoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-acetil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(2-fenoximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-fenil]-propan-2-ol,  
 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-bromo-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2,4-dichloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-cloro-2-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(2-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-etoxi-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanossulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanossulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(2,4-dimetyl-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,  
 N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-etanol,  
 {2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,  
 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,  
 4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonil]-etanol,  
 1-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-etanol,  
 2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-1-ol,  
 2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-acetamida,  
 2-{2-[1-(4-trifluorometil-fenoxy)-etil]-1H-benzoimidazol-5-il}-bencenosulfonamida,  
 2-metil-1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,  
 1-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-trifluorometanossulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol,  
 2-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,  
 2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, y  
 N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.

8. El compuesto del reivindicación 7, en el que dicho compuesto es seleccionado de un grupo consistente de

65 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-benzenesulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometanossulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,

- 2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(4-trifluorometan sulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-cloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol,  
 2-(2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazol-5-il)-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-ethoxy-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometilsulfanil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-acetyl-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(naftalen-2-iloximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 N-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-(4-cloro-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-p-toliloximetil-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-isopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometan sulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometan sulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 2-(indan-5-iloximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola,  
 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazola,  
 N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida,  
 N,N-dimethyl-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 {2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol,  
 [2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-ácido benzóico metil éster,  
 4-fluoro-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2,4-difluoro-6-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida,  
 2-[2-[difluoro-(4-trifluorometil-fenoxy)-metil]-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-etanol,  
 1-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-etanol,  
 2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-acetamida,  
 2-metil-1-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-propan-2-ol,  
 1-[2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil]-propan-2-ol,  
 2-[2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil]-propan-2-ol, 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida,  
 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimethyl-bencenosulfonamida, 2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, y N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.
- 55 9. El compuesto del reivindicación 8, en el que dicho compuesto es seleccionado de un grupo consistente de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometan sulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-bromo-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-metanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol, 2-[2-(4-tert-butil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenesulfonamida, 2-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 2-(4-tert-butil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-benzoimidazola, y N-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.
- 60 65

2-(4-trifluorometanosulfuro-fenoximetil)-1H-benzoimidazola, 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola, 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola, N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida, N,N-dimetil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, {2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanol, 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonil}-etanol, 2-{2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol, 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, y 2-(4-ciclopropil-fenoximetil)-5-(2-metanosulfonil-fenil)-1 H-benzoimidazola.

10 10. El compuesto del reivindicación 9, en el que dicho compuesto es seleccionado de un grupo consistente de 2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-[2-(4-trifluorometxi-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, N-metil-2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-bencenosulfonamida, 2-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-propan-2-ol, 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometanosulfonil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola, 5-(2-metanosulfonil-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1 H-benzoimidazola, y N-{2-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-fenil}-metanosulfonamida.

15 11. Una sal del compuesto del reivindicación 1 seleccionada de un grupo conformado por acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camisilato, carbonato, cloruro, colina, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, difosfato, dipotasio, disodio, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabramina, hidrocloruro, hidrobromuro, yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato, potasio, salicilato, sodio, esteárate, succinato, sulfato, tartrato, trometano, tosilato, tricloroacetato y trifluoroacetato.

20 12. La sal del reivindicación 11, en donde ésta se selecciona de un grupo conformado de disodio, hidrocloruro, fosfato/difosfato y sodio.

25 13. Una composición farmacéutica que abarca el compuesto del reivindicación 1 y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 14. Un compuesto del reivindicación 1 para emplear en un método para tratar una enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 que incluye la administración de una cantidad efectiva del compuesto.

35 15. El compuesto del reivindicación 14, en donde la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.

40 16. El compuesto del reivindicación 14, en donde la cantidad efectiva del compuesto del reivindicación 1 se encuentra o se aproxima a un margen de 0,001 mg/kg/día a cerca de 300 mg/kg/día.

45 17. Un uso del compuesto del reivindicación 1 en la elaboración de un medicamento para tratar la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1, en donde la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.

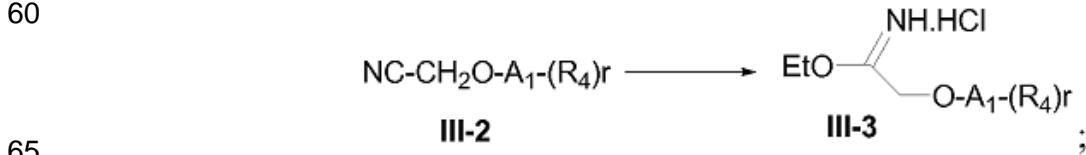
50 18. Un compuesto del reivindicación 1 para utilizar como medicina para tratar la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1, en donde la enfermedad mediada por canal iónico TRPV1 es crónica o aguda producto de una afección que causa dolor inflamatorio, dolor ardiente o dolor postoperatorio.

55 19. Un proceso para preparar el compuesto del reivindicación 1 que abarque los siguientes pasos:

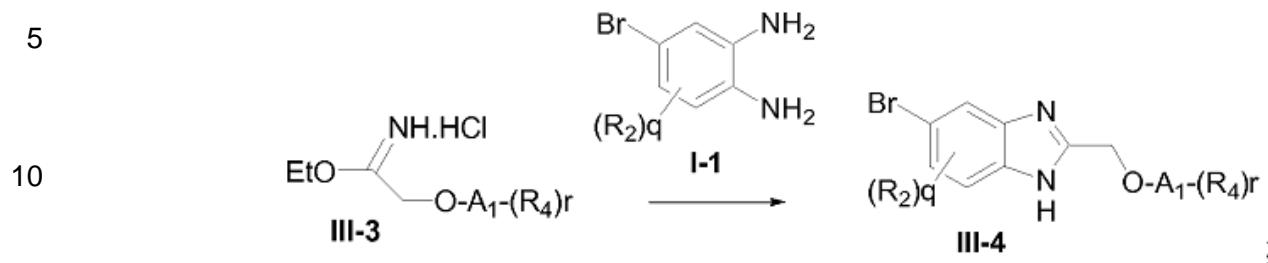
50 Paso A. la reacción de un Compuesto de alcohol **III-1** con bromoacetonitrilo en un solvente como el DMF con carbonato de sodio y un equivalente de yoduro de sodio para proporcionar un Compuesto **III-2**.



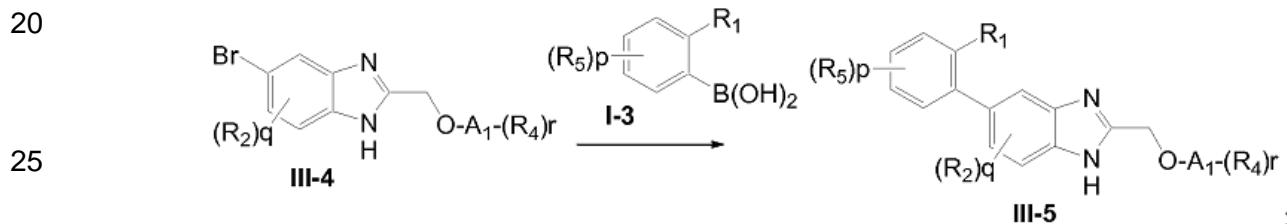
60 Paso B. la reacción de un Compuesto **III-2** con 2N HCl y equivalentes de etanol 1.1 para proporcionar un Compuesto **III-3**.



5 Paso C. la reacción de un Compuesto III-3 con un Compuesto I-1 en etanol para proporcionar un Compuesto III-4:

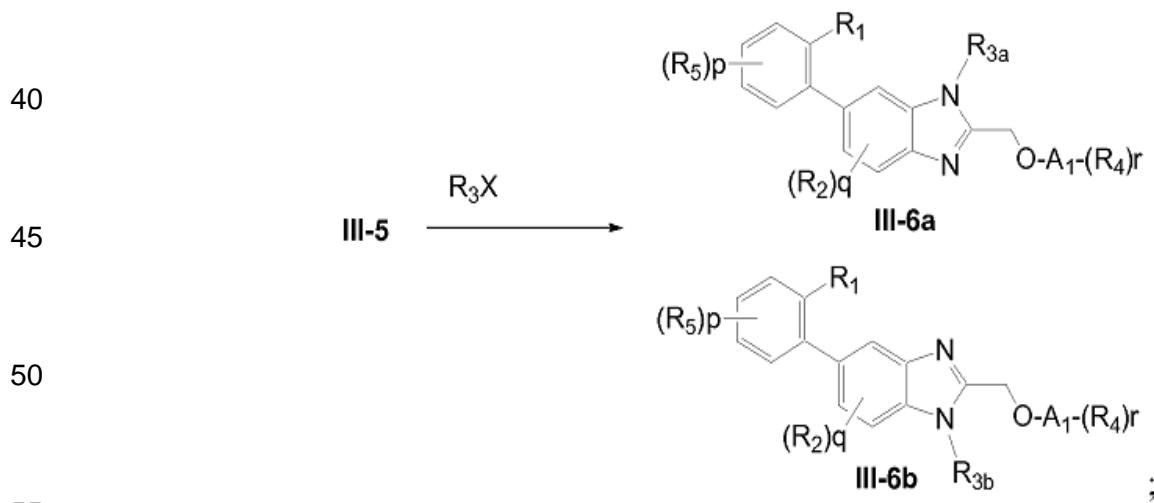


Paso D. la reacción de un Compuesto III-4 con un Compuesto I-3 en carbonato de sodio y una cantidad catalítica de un catalizador paladio en un solvente a temperatura mínima de 100 °C para producir un Compuesto III-5:



30 en donde el catalizador paladio se selecciona de un grupo consistente de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano aducto, paladio tetraquistriphenilfosfino y 1,1'-[bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]-paladio dicloruro, y en donde el solvente es una mezcla de dioxano o dimetoxietano y agua o etanol.

35 Paso E. la reacción de un Compuesto III-5 con R<sub>3</sub>X para proporcionar un Compuesto III-6a y un Compuesto III-6b en forma de mezcla tautomérica:



Paso F. separar cada isómero de la mezcla tautomérica para proporcionar un Compuesto III-6a sustancialmente puro y un Compuesto III-6b sustancialmente puro.

60

65